

348 (2)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/037257 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**,
31/4015

(74) **Anwalt: KOEPE, Gerd, L.; Koepe & Partner, Robert-
Koch-Str. 1, 80538 München (DE).**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2004/011643**

(81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Oktober 2004 (15.10.2004)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
103 48 023.4 15. Oktober 2003 (15.10.2003) **DE**

(84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): INSTITUT FÜR MEDIZINTECHNOLOGIE
MAGDEBURG GMBH (IMTM) [DE/DE]; Leipziger
Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE). KEYNEUROTEK
AG [DE/DE]; ZENIT Technologiepark, Leipziger Str. 44,
39120 Magdeburg (DE).**

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): ANSORGE, Siegfried
[DE/DE]; Am Sportplatz 17, 39291 Hohenwarthe (DE).
BANK, Ute [DE/DE]; Baumeckerstr. 25, 39418 Stass-
furt (DE). NORDHOFF, Karsten [DE/DE]; Salbker Str.
8, 39120 Magdeburg (DE). TÄGER, Michael [DE/DE];
Akazienstr. 29, 39326 Heinrichsberg (DE). STRIGGOW,
Frank [DE/DE]; Domblick 49a, 39175 Gerwisch (DE).**

Veröffentlicht:

— **ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts**

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** NOVEL ALANYL-AMINO PEPTIDASE INHIBITORS FOR FUNCTIONALLY INFLUENCING DIFFERENT
CELLS AND TREATING IMMUNOLOGICAL, INFLAMMATORY, NEURONAL, AND OTHER DISEASES

(54) **Bezeichnung:** NEUE ALANYL-AMINOPEPTIDASEN-INHIBITOREN ZUR FUNKTIONELLEN BEEINFLUSSUNG
UNTERSCHIEDLICHER ZELLEN UND ZUR BEHANDLUNG IMMUNOLOGISCHER, ENTZÜNDLICHER, NEURONALER
UND ANDERER ERKRANKUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to medicinally used substances which specifically inhibit peptidases splitting ala-p-nitroanilide.
The invention further relates to the use of at least one such substance or at least one pharmaceutical or cosmetic composition contain-
ing such a substance for preventing and treating diseases, especially diseases with an overshooting immune response (autoimmune
diseases, allergies, and transplant rejections), other chronic inflammatory diseases, neuronal diseases, brain damages, skin diseases
(acne and psoriasis, among others), tumor diseases, and special viral infections (including SARS).

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch in-
hibieren, für die Verwendung in der Medizin. Weiter betrifft die Erfindung die Verwendung mindestens einer derartigen Substanz
oder mindestens einer mindestens eine derartige Substanz enthaltenden pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung zur
Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen mit überschüssiger
Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrän-
kungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorer-
krankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS).

WO 2005/037257 A2

**Neue Alanyl-Aminopeptidasen-Inhibitoren zur funktionellen Beeinflussung
unterschiedlicher Zellen und zur Behandlung immunologischer,
entzündlicher, neuronaler und anderer Erkrankungen**

Zu den ubiquitär vorkommenden Alanyl-Aminopeptidasen gehören die überwiegend als TypII-Membranprotein auftretende Aminopeptidase N (APN, CD13, EC 3.4.11.2) sowie die zytosolische, lösliche Alanyl-Aminopeptidase (EC 3.4.11.14, Puromycin-sensitive Aminopeptidase, Aminopeptidase PS, Enkephalin-abbauende Aminopeptidase). Beide Peptidasen wirken Metall-abhängig und katalysieren die Hydrolyse von Peptidbindungen hinter N-terminalen Aminosäuren von Oligopeptiden, im Falle der APN mit einer Bevorzugung von Alanin am N-Terminus (A. J. Barrett et al.: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press 1998). Alle Hemmstoffe der Aminopeptidase N hemmen auch die zytosolische Alanyl-Aminopeptidase, dagegen existieren spezifische Inhibitoren der zytosolischen Aminopeptidase (M. Komodo et al.: Bioorg. and Med. Chem. 9, 121,2001).

Für beide Enzyme wurden wichtige biologische Funktionen in unterschiedlichen Zellsystemen nachgewiesen. Dies gilt u.a. für das Immunsystem (U. Lendeckel et al.: Intern. J. Mol. Med. 4, 17, 1999; T. Osada et al.: J. Neurosciences 19, 6068, 1999; Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1; Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3; Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/07199), das neuronale System (Internationale Patentanmeldung WO 02/053169 A2 und Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 37 074.9), die Fibroblasten (Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 30 842.3), die Keratinozyten (Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3), die Talgdrüsenzellen/Sebozyten (Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/02356), Tumore sowie für Infektionen durch Viren. Der Rezeptor für Coronaviren, die u.a. die Erkrankung SARS bedingen, ist die Aminopeptidase N. Die Infektion durch Coronaviren wird durch Inhibitoren dieser Peptidase unterdrückt (D. P. Kontoyannis et al.: Lancet 361, 1558, 2003).

Für beide Alanyl-Aminopeptidasen sind unterschiedliche Inhibitoren bekannt (M.-C. Fournie-Zaluski und B. P. Roques: in J. Langner and S. Ansorge, Ectopeptidases, Kluwer Academic/Plenum Publishers, P. 51, 2002; M. Komodo et al.: Bioorg. and Med. Chem. 9, 121, 2001; Y. Hashimoto: Bioorg. and Med. Chem. 10, 461, 2002).

Die isolierte Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analoger Peptidasen, insbesondere die kombinierte Hemmung dieser Peptidasen und der Dipeptidylpeptidase IV und analoger Enzyme führt an Immunzellen zur starken Hemmung der DNA-Synthese und damit der Zellvermehrung sowie zur Veränderung der Zytokinproduktion, insbesondere zur Induktion des immunregulatorisch wirkenden TGF- β 1 (Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1, Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3). An regulatorischen T-Zellen bewirken Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitoren eine starke Induktion von TGF- β 1 (Internationale Patentanmeldung PCT EP 03 07199). Am neuronalen System wurde durch Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen, insbesondere aber durch kombinierte Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und der Dipeptidylpeptidase IV und analoger Enzyme eine Verminderung bzw. Verzögerung akuter und chronischer zerebraler Schädigungsprozesse nachgewiesen (Internationale Patentanmeldung WO 02/053169 A3 und Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 37 074.9). Auch an Fibroblasten (Deutsche Patentanmeldung DE-A D 103 30 842.3), Keratinozyten (Internationale Patentanmeldung WO 02/0531 70) und Sebozyten (Internationale Patentanmeldung PCT EP 03/02356) wurde gezeigt, dass die Inhibition der Alanyl-Aminopeptidasen, insbesondere aber die Hemmung beider Peptidasesysteme, eine Hemmung des Wachstums und eine Veränderung der Zytokinproduktion bewirkt.

Damit ergibt sich der überraschende Sachverhalt, dass die Alanyl-Aminopeptidasen sowie analog wirkende Enzyme fundamentale zentrale biologische Funktionen in unterschiedlichen Organen und Zellsystemen erfüllen und eine Hemmung dieser Enzyme allein, insbesondere aber eine Hemmung dieser Enzyme zusammen mit einer Hemmung der DPIV und analoger Peptidasen, ein neues wirkungsvolles therapeutisches Prinzip für die Behandlung unterschiedlichster, zumeist chronischer Erkrankungen darstellt.

An akzeptierten Tiermodellen konnten die Anmelder inzwischen zeigen, dass insbesondere die kombinierte Gabe von Inhibitoren der beiden Peptidase-Gruppen in der Tat auch in vivo eine Hemmung des Wachstums verschiedener Zellsysteme und eine Unterdrückung einer überschießenden Immunantwort, chronisch-entzündlicher Vorgänge sowie zerebraler Schädigungen bewirkt (Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1).

Die bisherigen Ergebnisse wurden überwiegend mit Hilfe bekannter, in der Literatur beschriebener und z.T. kommerziell zugänglicher Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidasen allein und insbesondere in Kombination erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, weitere wirksame Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidasen aufzufinden. Insbesondere sollten niedermolekulare, einfach zugängliche Verbindungen gefunden werden, die eine effektive, d. h. wirksame Inhibition der Alanyl-Aminopeptidasen und analoger Enzyme zulassen.

Im Rahmen eines high-throughput-screenings von Substanzbanken wurden nun überraschend neuartige, überwiegend nicht-peptidische, niedermolekulare, Inhibitoren für die Gruppe der Alanyl-Aminopeptidasen gefunden.

Die Erfindung betrifft daher Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch inhibieren.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 nach den Patentansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 sowie Tautomere und Stereoisomere der genannten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

In besonderen Ausführungsformen betrifft die Erfindung spezielle, unter die obigen allgemeinen Formeln A1 bis A14 fallende, bevorzugte Verbindungen der besonderen Formeln A1.001 bis A14.003, die beispielhaft, jedoch nicht beschränkend in den Patentansprüchen 2, 4, 6, 8,

10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 und 28 in Form von Tabellen aufgelistet sind, sowie Tautomere und Stereoisomere der genannten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1.001 bis A14.003 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

Die Erfindung betrifft weiter pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 umfassen, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.

Die Erfindung betrifft weiter kosmetische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 umfassen, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder gegebenenfalls auch kosmetischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und Therapie einer ganzen Anzahl von Erkrankungen, die in den Ansprüchen 33 bis 45 beispielhaft beansprucht sind. In besonderen Ausführungsformen, jedoch nicht beschränkend, können erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere die in Table 1 bis

14 aufgeführten, besonders bevorzugten Einzelverbindungen A1.001 bis A14.003, als solche oder als Ausgangsstoffe für weitere Substanzen und in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme zur Therapie von Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) genutzt werden.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder gegebenenfalls auch kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie einer ganzen Anzahl von Erkrankungen, die in den Ansprüchen 48 bis 60 beispielhaft beansprucht sind. In besonderen Ausführungsformen, jedoch nicht beschränkend, können erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere die in Table 1 bis 14 aufgeführten, besonders bevorzugten Einzelverbindungen A1.001 bis A14.003, als solche oder als Ausgangsstoffe für weitere Substanzen und in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie von Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen

Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) genutzt werden.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Therapie einer der in den Ansprüchen 63 bis 76 beanspruchten Erkrankungen bzw. Zuständen unter Hemmung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

Der Begriff „analoge Enzyme“, wie er in der vorliegenden Beschreibung und in den Patentansprüchen verwendet wird, bezieht sich auf Enzyme, die eine der membranständigen Alanyl-Amino-peptidase analoge Enzymaktivität aufweisen, wie dies beispielsweise für die zytosolische Alanyl-Amino-peptidase gilt. Der Begriff ist in diesem Sinne auch in der oben zitierten Druckschrift „A. J. Barrett et al.: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press 1998“ erläutert.

In den allgemeinen Formeln A1 bis A14, wie sie sich aus den Ansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 in allgemeiner Form ergeben, stehen die Reste R_n, also die Reste R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12 und R13 jeweils unabhängig voneinander für einen Rest, der gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino.

Im einzelnen bedeuten die Reste R_n in erfindungsgemäßen Ausführungsformen dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkyl-Gruppen mit 1 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, sec-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, 3-Methylpentyl, 2-Ethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl sowie für die Reste Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl und Dodecyl alle geradkettigen und verzweigten Isomere. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkyl-Gruppen mit 1 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl und tert-Butyl noch mehr bevorzugt.

In anderen erfindungsgemäßen Ausführungsformen bedeuten die Reste R_n dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Vinyl, Allyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, sowie für die Reste Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Nonenyl, Decenyl, Undecenyl und Dodecenyl alle geradkettigen und verzweigten und hinsichtlich der Stellung der C=C-Doppelbindung denkbaren Reste. In weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsformen können die Reste R_n auch für geradkettige und verzweigte Alkenylgruppen mit mehreren Doppelbindungen stehen. Bevorzugte Reste aus dieser Gruppe stellen die Butadienyl-Gruppe und die Isoprenyl-Gruppe dar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkenyl-

Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Vinyl, Allyl, 1-Butenyl und 2-Butenyl noch mehr bevorzugt.

In anderen erfindungsgemäßen Ausführungsformen bedeuten die Reste R_n dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Ethinyl, Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, sowie für die Reste Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl, Noninyl, Decinyl, Undecinyl und Dodecinyl alle geradkettigen und verzweigten und hinsichtlich der Stellung der C≡C-Dreifachbindung denkbaren Reste. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkynyl-Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Ethinyl, Propinyl, 1-Butinyl und 2-Butinyl noch mehr bevorzugt.

Sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Reste können erfindungsgemäß in einer weiteren Ausführungsform substituiert sein. Die Substituenten können an beliebigen Positionen des aus Kohlenstoffatomen gebildeten Grundgerüsts stehen und können gewählt sein aus der Gruppe, die besteht aus Halogenatomen wie Fluor, Chlor, Brom und Iod, Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest und unsubstituierten oder mit einem oder zwei Alkylresten mit jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 C-Atomen substituierten Aminogruppen.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung bedeuten die Reste R_n in den allgemeinen Formeln A1 bis A14 C₁- bis C₁₂-Alkoxy-Reste oder C₁- bis C₁₂-Alkylthio-Reste. Für die C₁- bis C₁₂-Alkylgruppen dieser Alkoxy- bzw. Alkylthio-Reste gelten die vorstehend genannten Definitionen der geradkettigen und verzweigten Alkyl-Reste ebenfalls. Besonders bevorzugt sind geradkettige C₁- bis C₆-Alkoxy-Reste und geradkettige C₁- bis C₆-Alkylthio-Reste, und besonders bevorzugt sind die Reste Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Methylthio, Ethylthio und n-Propylthio.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung können die Reste R_n der allgemeinen Formeln A1 bis A14 auch stehen für unsubstituierte oder substituierte Cycloalkyl-Reste. Diese können erfindungsgemäß bevorzugt drei bis acht Atome im Ring enthalten und können entweder aus-

schließlich aus Kohlenstoff-Atomen bestehen oder ein oder mehrere Heteroatome enthalten. Besonders bevorzugt unter den rein carbocyclischen Ringen sind die Reste Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl und Cycloheptatrienyl; Beispiele für Heteroatome enthaltende Cycloalkyl-Reste sind in weiteren Ausführungsformen der Erfindung die Reste Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl. Mögliche Substituenten an diesen carbocyclischen oder heterocyclischen Cycloalkylresten können gewählt sein aus der obigen Gruppe von Substituenten für lineare Alkyl-Gruppen.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung können die Reste R_n an den Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 stehen für unkondensierte oder kondensierte gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltende Aryl-Reste. Die Aryl-Reste können aus einem oder mehreren Ringen, bei mehreren Ringen bevorzugt aus zwei Ringen, bestehen; ein Ring kann weiter bevorzugt fünf, sechs oder sieben Ringglieder aufweisen. Bei aus mehreren aneinander kondensierten Ringen bestehenden Systemen sind Benzokondensierte Ringe besonders bevorzugt, d. h. Ringsysteme, in denen zumindest einer der Ringe ein aromatischer Sechsring ist. Besonders bevorzugt sind die rein aus Kohlenstoff-Atomen bestehenden Aryl-Reste gewählt aus Phenyl, Cyclopentadienyl, Cycloheptatrienyl und Naphthyl; besonders bevorzugte Heteroatome enthaltende Aryl-Reste sind beispielsweise gewählt aus Indolyl, Cumaronyl, Thionaphthenyl, Chinoliny (Benzopyridyl), Chinazoliny (Benzopyrimidinyl) und Chinoxyliny (Benzopyraziny).

Sowohl aus einem Ring bestehende als auch aus mehreren Ringen bestehende, sowohl nur Kohlenstoffatome enthaltende wie auch Heteroatome enthaltende Aryl-Reste können erfindungsgemäß in einer weiteren Ausführungsform substituiert sein. Die Substituenten können an beliebigen Positionen des Ringsystems, sowohl an den Kohlenstoffatomen als auch an den Heteroatomen stehen und können beispielsweise gewählt sein aus der Gruppe, die besteht aus Halogenatomen wie Fluor, Chlor, Brom und Iod, Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest und unsubstituierten oder mit einem oder

zwei Alkylresten mit jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 C-Atomen substituierten Aminogruppen.

Die Reste R_n (= R_1 bis R_{13}) können erfindungsgemäß weiter auch für unsubstituierte Amino-Reste ($-\text{NH}_2$) oder unsubstituierte Imino-Reste ($-\text{NH}-$) oder für substituierte Amino-Reste ($-\text{NHR}_m$ oder $-\text{NR}_1\text{R}_m$) oder substituierte Imino-Reste ($>\text{NR}_m$) stehen. Darin haben die Substituenten R_1 und R_m die oben im einzelnen für die Reste R_n definierten Bedeutungen und können gleich oder verschieden sein.

Die Reste R_n (= R_1 bis R_{13}) können erfindungsgemäß weiter auch für unsubstituierte Carbonyl-Reste ($\text{H}-(\text{C}=\text{O})-$) oder unsubstituierte Thiocarbonyl-Reste ($\text{H}-(\text{C}=\text{S})-$) oder für substituierte Carbonyl-Reste ($\text{R}_m-(\text{C}=\text{O})-$) oder substituierte Thiocarbonyl-Reste ($\text{R}_m-(\text{C}=\text{O})-$) stehen. Darin haben die Substituenten R_m substituierter Carbonyl-Reste oder substituierter Thiocarbonyl-Reste die oben im einzelnen für die möglichen Substituenten der Reste R_n definierten Bedeutungen.

Erfindungsgemäß können die vorgenannten Reste R_n (= $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ und/oder R_{13}) mit den jeweiligen Grundstrukturen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 über eines ihrer Kohlenstoffatome verbunden sein. Es ist jedoch in einer alternativen Ausführungsform genauso gut möglich, daß die Reste R_n mit den jeweiligen Grundstrukturen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 über das Heteroatom oder eines ihrer Heteroatome verbunden sind.

In mehreren der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (beispielsweise in den allgemeinen Formeln A1, A6 (also A6a, A6b und A6c), A8, A14) stehen Y, Y_1 und Y_2 für Reste, die über eine $\text{C}=\text{Y}$ -Doppelbindung (bzw. $\text{C}=\text{Y}_1$ -Doppelbindung und/oder $\text{C}=\text{Y}_2$ -Doppelbindung) mit der Grundstruktur der jeweiligen Formel verbunden sind. Die Reste Y stehen in den allgemeinen Formeln, in denen sie vorkommen, jeweils unabhängig voneinander für einen der über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebundenen Reste O, S oder NR_n , beispielsweise NR_3 oder NR_4 oder NR_5 , wobei in letzteren die Reste R_n (beispielsweise R_3 oder R_4 oder R_5) die oben genannten Bedeutungen haben können, einschließlich der Bedeutung Wasser-

stoff. Besonders bevorzugt steht Y für über eine Doppelbindung an ein C-Atom gebundenes O.

In mehreren der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (beispielsweise in den allgemeinen Formeln A3, A9, A12, A14) stehen X, X1, X2 und Z für Reste, die über je eine C-X-Einfachbindung (bzw. C-X1-Einfachbindung oder C-X2-Einfachbindung) oder eine C-Z-Einfachbindung an zwei verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind. Die Reste X und Z stehen in den allgemeinen Formeln, in denen sie vorkommen, jeweils unabhängig voneinander für einen der über je eine Einfachbindung an zwei verschiedene Kohlenstoffatome gebundenen Reste $>NH$, $>NR_n$ (z. B. $>NR_5$ oder $>NR_{10}$), $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-CHR_n-$ oder $-CR_{n2}-$, worin die Reste R_n die oben angegebene Bedeutung haben, oder stehen für einen der über je eine Einfachbindung an drei verschiedene Kohlenstoffatome gebundenen Reste $>N-$, $>CH-$ oder $>CR_n-$ (z. B. $>CR_8-$ oder $>CR_9-$), worin R_n (z. B. R_8 , R_9) die oben angegebenen Bedeutungen haben.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A6 steht Z für P oder S.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A8 stehen X und Z unabhängig voneinander für Reste aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C_1 - bis C_{12} -Alkoxy, C_1 - bis C_{12} -Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl und Amino (NH_2 , NHR_1 , NR_1R_2), worin alle vorgenannten Bedeutungen von X und Z denjenigen für Alkoxy, Alkylthio, Aryl, Cycloalkyl und Amino entsprechen, die oben für die Reste R_n der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im einzelnen definiert wurden.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A12 können X1 und X2 gleich oder verschieden sein und sind unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C_1 - bis C_{12} -Alkoxy, C_1 - bis C_{12} -Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatom(e) aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl oder Cycloalkyl, Hydroxy, Thiol, und Amino (NH_2 , HNR_1 , NR_1R_2). Darin haben R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A14 stehen X für N oder CH oder CR8, P, P=O, P(OH)₂, P(OH)(OR8) oder P(OR8)(OR9) und Z für NH, NR10, O oder S. Darin haben die Reste R8, R9 und R10 die oben angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen der in den Ansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 definierten allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und die Verbindungen A1.001 bis A14.003 in Table 1 bis 14 in den Ansprüchen 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 und 28 im besonderen können nach an sich aus der Literatur bekannten Verfahren hergestellt werden bzw. sind kommerziell erhältlich.

Beansprucht werden die den allgemeinen Formeln A1 bis A14 entsprechenden Verbindungen im allgemeinen und die in Table 1 bis 14 genannten speziellen Verbindungen A1.001 bis A14.003 in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung zur Verwendung in der Medizin. Der Begriff „zur Verwendung in der Medizin“ wird hier wie in den Patentansprüchen in seiner breitesten Bedeutung verstanden und bezieht sich auf alle denkbaren Anwendungsgebiete, in denen die durch die vorliegende Erfindung definierten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis 14, und in bevorzugten Ausführungsformen die Verbindungen A1.001 bis A14.003, wie sie speziell in Table 1 bis 14 aufgeführt sind, Wirksamkeit im Zusammenhang mit medizinisch relevanten Zuständen des Säugerkörpers, insbesondere des menschlichen Körpers, entfalten können.

Im Zusammenhang mit solchen medizinisch relevanten Zuständen findet eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 in allgemeinen und eine Verwendung der bevorzugten Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 entweder in Form der Verwendung einer Einzelverbindung oder in Form der Verwendung mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (insbesondere der bevorzugten Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14) statt. Ebenfalls im Rahmen der Erfindung liegt eine Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, bevorzugt einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe, die gewählt ist aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, in Kombination mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise mit einer oder mehreren Verbindungen, die Wirksamkeit in der Inhi-

bition von Alanyl-Aminopeptidasen oder von analogen Enzymen (also Enzymen mit gleicher Substratspezifität) und/oder Wirksamkeit in der Inhibition anderer Enzyme, beispielsweise der Dipeptidylpeptidase IV (DPIV) oder von analogen Enzymen (also Enzymen mit gleicher Substratspezifität), aufwiesen. Beispiele solcher als Enzyminhibitor wirksamen Verbindungen werden in am gleichen Anmeldetag wie die vorliegende Anmeldung eingereichten parallelen Anmeldungen derselben Anmelder und in den eingangs zitierten Anmeldungen der Anmelder genannt, die durch die Inbezugnahme hinsichtlich ihres Offenbarungsgehalts in die vorliegende Beschreibung übernommen werden.

Spezielle Beispiele von als Inhibitor der Alanylaminopeptidase wirksamen Inhibitoren, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind und gegebenenfalls zusammen mit den Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, insbesondere mit einer oder mehreren der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, verwendet werden können, schließen beispielsweise ein: Actinonin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin, β -Aminothirole, α -Aminophosphinsäuren, α -Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D-Phe- ψ -PO(OH)-CH₂]-Phe-Phe. Besonders bevorzugte bekannte und gemeinsam mit den Verbindungen gemäß der Erfindung zu verwendende Inhibitoren für die Alanyl-Aminopeptidase sind Bestatin (Ubenimex), Actinonin, Probestin, Phebestin, RB3014 oder Leuhistin.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine, gegebenenfalls auch zwei oder sogar noch mehr, Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt ausgewählt aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, umfassen. Solche pharmazeutischen Zubereitungen umfassen eine oder mehrere der genannten Verbindungen jeweils in einer solchen Menge, wie sie zur Entfaltung einer pharmazeutischen Wirkung erforderlich ist. Solche Mengen kann der Fachmann im einzelnen anhand von wenigen Routinetests leicht und ohne erfinderisches Zutun ermitteln; sie liegen im allgemeinen in Bereichen von 0,01 bis 1000 mg jeder der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, pro Darreichungseinheit, noch weiter bevorzugt in Bereichen von 0,1 bis 100 mg jeder der genannten Verbindungen pro Darreichungseinheit. Auf den jeweiligen einzelnen Säugerorganismus bzw. menschlichen Organismus abgestimmte Mengen

kann darüber hinaus der Fachmann leicht ermitteln und gegebenenfalls auch vorsehen, daß eine ausreichende Konzentration der zu verwendenden Verbindun(en) durch Darreichung geteilter oder mehrerer Darreichungsformen erreicht wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft kosmetische Zubereitungen, die mindestens eine, gegebenenfalls auch zwei oder sogar noch mehr, Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt ausgewählt aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, umfassen. Solche kosmetischen Zubereitungen umfassen eine oder mehrere der genannten Verbindungen jeweils in einer solchen Menge, wie sie zur Entfaltung einer gewünschten, beispielsweise kosmetischen Wirkung erforderlich ist. Solche Mengen kann der Fachmann im einzelnen anhand von wenigen Routinetests leicht und ohne erfinderisches Zutun ermitteln; sie liegen im allgemeinen in Bereichen von 0,01 bis 1000 mg jeder der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, pro Darreichungseinheit, noch weiter bevorzugt in Bereichen von 0,1 bis 100 mg jeder der genannten Verbindungen pro Darreichungseinheit. Auf den jeweiligen einzelnen Säugerorganismus bzw. menschlichen Organismus abgestimmte Mengen kann darüber hinaus der Fachmann leicht ermitteln und gegebenenfalls auch vorsehen, daß eine ausreichende Konzentration der zu verwendenden Verbindung(en) durch Darreichung geteilter oder mehrerer Darreichungsformen erreicht wird.

Die eine oder mehreren Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung oder diese enthaltende pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen werden simultan mit bekannten Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen (Adjuvantien) verabreicht. Solche Träger- und Hilfsstoffe sind dem Fachmann als solche und auch hinsichtlich ihrer Funktion und Anwendungsweise bekannt und bedürfen daher an dieser Stelle keiner detaillierten Erläuterung.

Von der Erfindung umfaßt sind auch pharmazeutische Zubereitungen, die umfassen: einen oder mehrere der Inhibitoren der DP IV bzw. der Inhibitoren von Enzymen mit DP IV-analoger Enzymaktivität oder/und der Inhibitoren der APN bzw. der Inhibitoren von Enzymen mit APN-analoger Enzymaktivität gemäß dem Stand der Technik, zusammen mit einer oder mehreren Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere bevorzugt

zusammen mit einer oder mehreren der Verbindungen, die aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 von Table 1 bis 14 ausgewählt sind, in räumlich getrennter Formulierung in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen zur gleichzeitigen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Verabreichung mit dem Ziel einer gemeinsamen Wirkung.

Die Verabreichung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 bzw. pharmazeutischer oder kosmetischer Zubereitungen, die eine oder mehrere der vorgenannten Verbindungen zusammen mit an sich üblichen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen umfassen, erfolgt einerseits als topische Applikation in Form von z.B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Liposomen und Nanosomen, Schüttelmixturen, "pegylierten" Formulierungen, degradierbaren (d. h. unter physiologischen Bedingungen abbaubaren) Depot-Matrices, Hydrokolloidverbänden, Pflastern, Mikroschwämmen, Prepolyomeren und ähnlichen neuen Trägersubstraten, Jet-Injektion bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/Vehikeln einschließlich instillativer Applikation, und andererseits als systemische Applikation zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären, intrathekalen Anwendung in geeigneten Rezepturen bzw. in geeigneter Galenik.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Inhibitoren analoger Enzyme verwendet.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme

allein oder in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Inhibitoren analoger Enzyme verwendet.

In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch eine Verwendung von pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen wie beispielsweise Multiple Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen, Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen, Haut- und Schleimhauterkrankungen, beispielsweise Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände, akuten neuronalen Erkrankungen, wie beispielsweise Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen, von chronischen neuronalen Erkrankungen, beispielsweise von Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und von Amyotropher Lateralsklerose, von Artherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), von Tumoren, Metastasierungen, von Prostatakarzinom, von Schwerem Akutem Respiratorischen Syndrom (SARS) und von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von trans-

plantierten Geweben und Zellen. Als ein Beispiel einer solchen Anwendung kann die Verwendung einer oder mehrerer der vorgenannten Verbindungen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen enthält, bei allogenen Nieren- oder Stammzell-Transplantationen genannt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßungs- oder Entzündungsreaktionen an oder durch in einen Organismus implantierte medizinische Gegenstände („medical devices“). Dies können beispielsweise Stents, Gelenkimplantate (Kniegelenk-Implantate, Hüftgelenk-Implantate), Knochen-Implantate, Herz-Schrittmacher oder andere Implantate sein. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, in der Weise, daß die Verbindung(en) oder Zusammensetzung(en) in Form einer Beschichtung oder Benetzung auf den Gegenstand bzw. die Gegenstände aufgebracht werden oder mindestens eine der Verbindungen oder Zusammensetzungen stofflich dem Material des Gegenstandes / der Gegenstände beigemischt wird. Auch in diesem Fall ist natürlich möglich, mindestens eine der Verbindungen oder Zusammensetzungen – gegebenenfalls zeitlich abgestuft oder parallel – lokal oder systemisch zu verabreichen.

In gleicher Weise wie vorstehend beschrieben – und für die vergleichbaren Zwecke bzw. zur Prophylaxe und Therapie der vorstehend beispielhaft, jedoch nicht abschließend genannten Erkrankungen und Zustände – können die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 in bevorzugten Ausführungsformen, sowie die vorstehend beschriebenen, die genannten Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen und kosmetischen Zusammensetzungen allein oder in

Kombination mehrerer von ihnen zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der o. g. Krankheiten oder Zustände verwendet werden. Diese können die genannten Verbindungen in den vorstehend genannten Mengen umfassen, gegebenenfalls zusammen mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

Die Erfindung betrifft abschließend auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der obigen detaillierten Beschreibung in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge. Die Mengen einer der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen bzw. der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 liegen – wie oben angegeben – im Bereich von 0,01 bis 1000 mg einer Verbindung pro Verabreichungseinheit, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg pro Verabreichungseinheit.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der vorstehenden detaillierten Beschreibung in einer für die Beeinflussung der Enzymaktivität erforderlichen Menge. Auch in diesen Fällen bewegen sich die Mengen der Verbindung(en) im oben angegebenen Bereich.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Prophylaxe und Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen, beispielsweise Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) und insbesondere der oben im einzelnen genannten Erkrankungen, durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der vorstehenden detaillierten Beschreibung in einer für die Prophylaxe oder Therapie der jeweiligen Erkrankung erforderlichen Menge. Auch in diesen Fäl-

len bewegen sich die Mengen der Verbindung(en) im oben angegebenen Bereich von 0,01 bis 1000 mg einer Verbindung pro Verabreichungseinheit, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg pro Verabreichungseinheit.

Die Erfindung wird nachfolgend durch spezielle bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert. Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen jedoch nicht der Beschränkung der Erfindung, sondern ausschließlich deren beispielhafter Erläuterung.

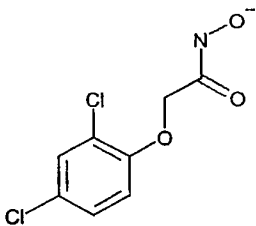
Ausführungsbeispiele

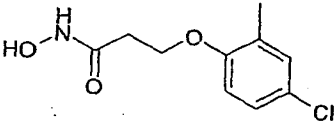
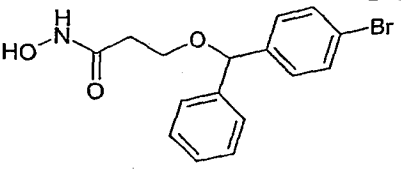
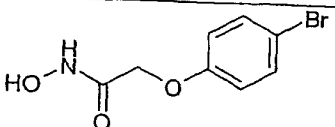
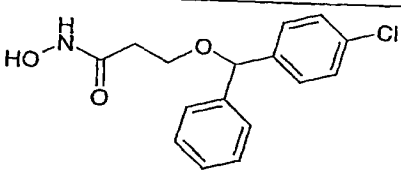
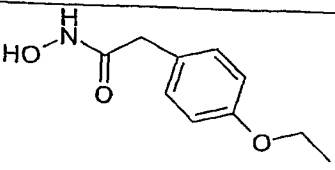
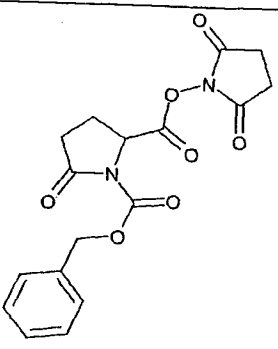
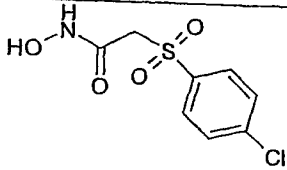
Beispiel 1:

Inhibitionscharakteristika neuartiger Hemmstoffe der Alanyl-Aminopeptidasen.

In den nachfolgenden Table 1 bis 14 sind neue Hemmstoffe zusammengefasst, für die durch die Anmelder gezeigt werden konnte, dass diese in der Lage sind, Alanyl-Aminopeptidasen in ihrer enzymatischen Aktivität zu inhibieren. Die gemessenen Inhibitions-charakteristika sind als IC₅₀- oder ID₅₀-Werte (letztere markiert mit „*“) für beide Enzyme angegeben. Die enzymatische Aktivität wurde mit Hilfe des fluorogenen Substrates/Produktes (Ala)₂-Rhodamin 110 ermittelt.

Table 1:

Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A1.001		0.8*

A1.002	 <chem>Clc1ccc(OC(=O)N)cc1</chem>	5.6
A1.003	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)C(C2=CC=CC=C2)C(=O)N</chem>	6.3
A1.004	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)C(=O)N</chem>	6.4
A1.005	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C(C2=CC=CC=C2)C(=O)N</chem>	7.3
A1.006	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)N</chem>	7.5
A1.007	 <chem>c1ccccc1COC(=O)N2C(=O)CC(C2)C(=O)OC3C(=O)CC(=O)N3</chem>	8.4
A1.008	 <chem>Clc1ccc(S(=O)(=O)C(=O)N)cc1</chem>	11.5

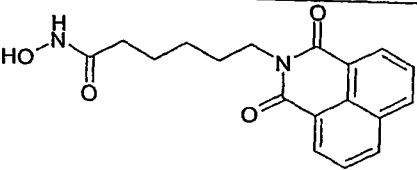
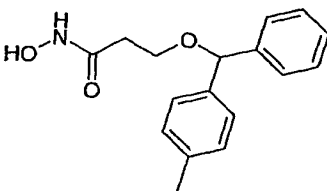
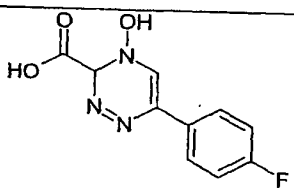
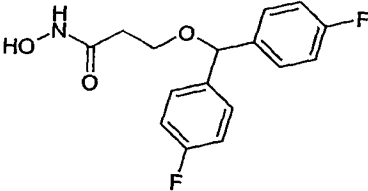
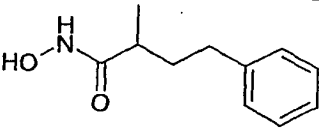
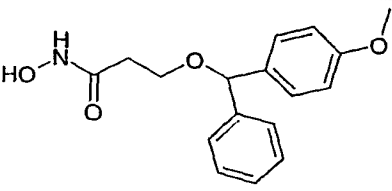
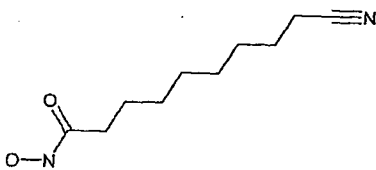
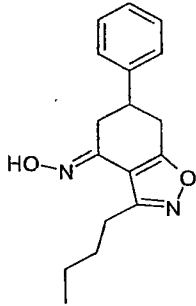
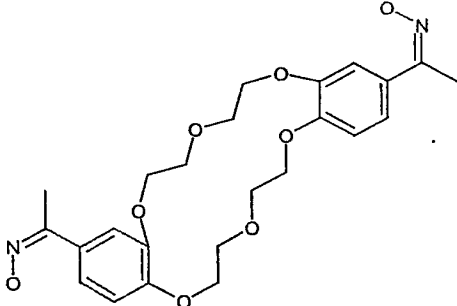
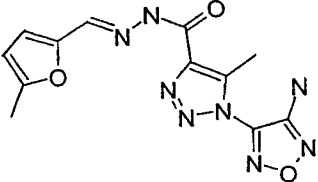
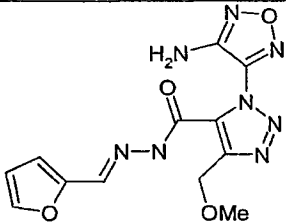
A1.009		14.1
A1.010		14.2
A1.011		17.1
A1.012		21.8
A1.013		25.2
A1.014		33.0
A1.015		80.6

Table 2:

Compound ID.	Structure	IC50 _{APN} [μM]
A2.001		2.2
A2.002		8.6
A2.003		10.9
A2.004		12.5

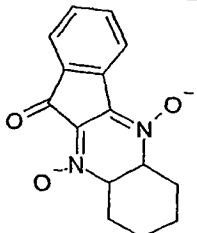
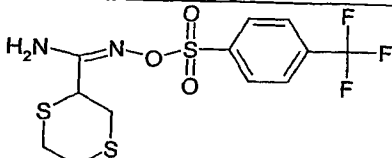
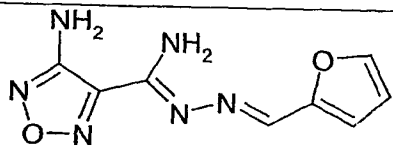
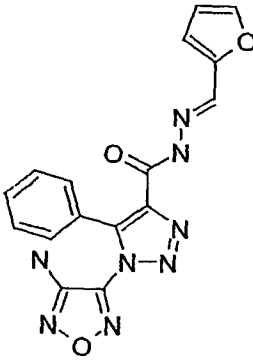
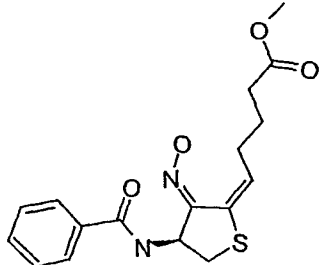
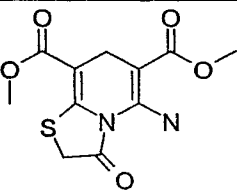
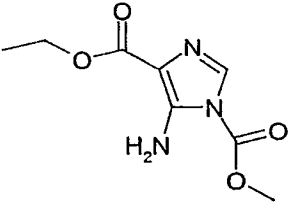
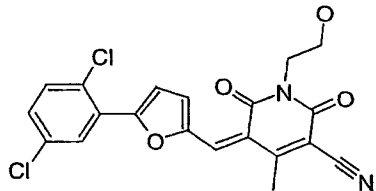
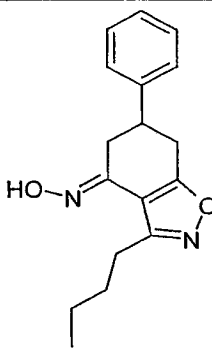
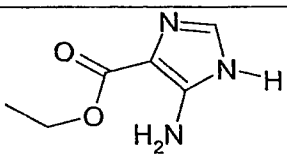
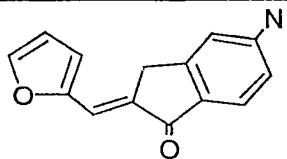
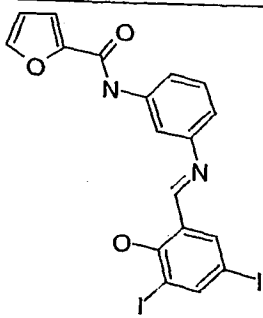
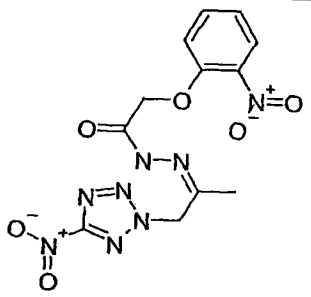
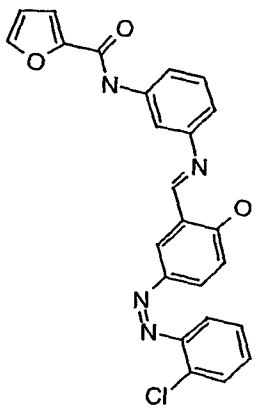
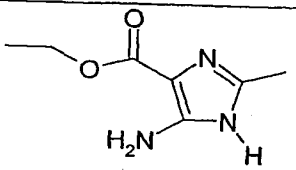
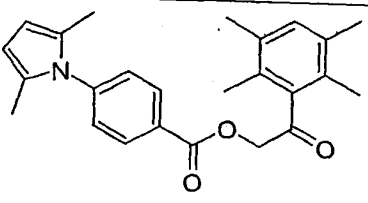
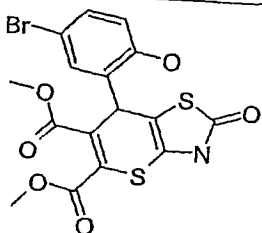
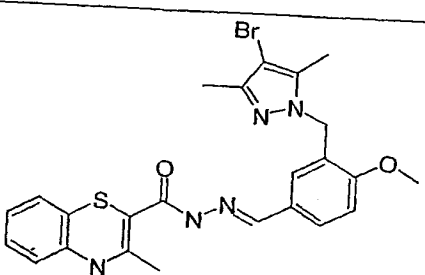
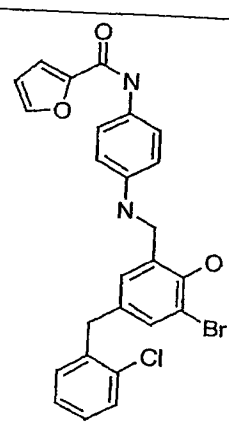
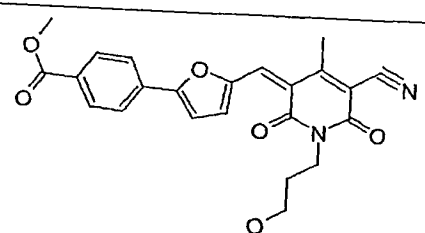
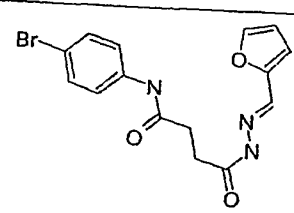
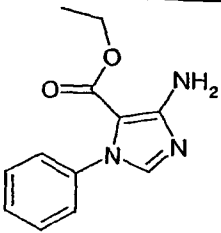
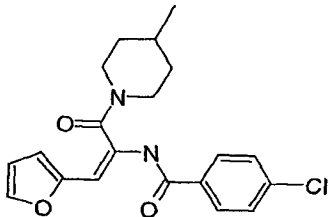
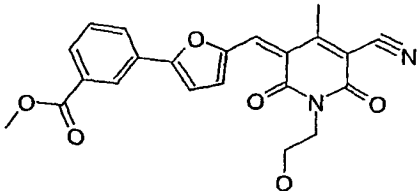
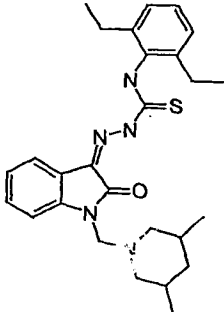
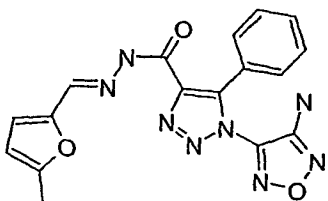
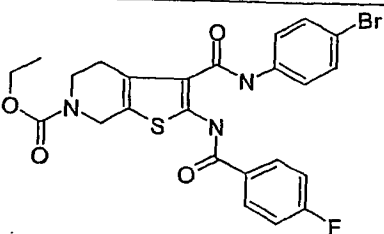
A2.005		13.7
A2.006		13.4
A2.007		14.6
A2.008		46.6
A2.010		93.6

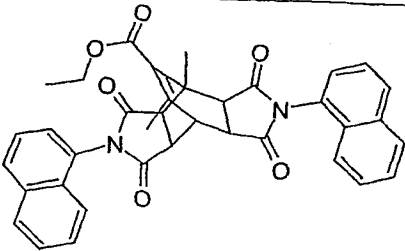
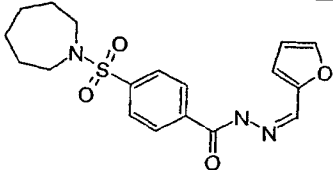
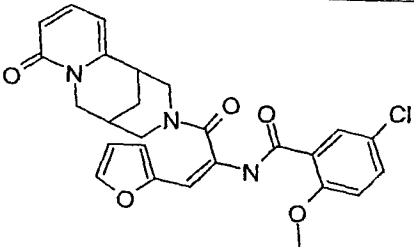
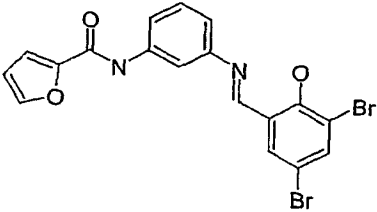
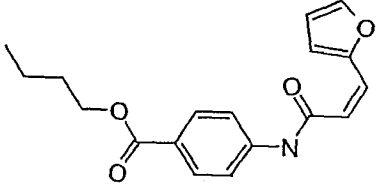
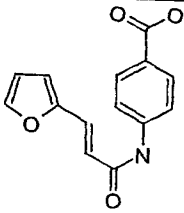
Table 3:

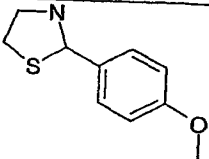
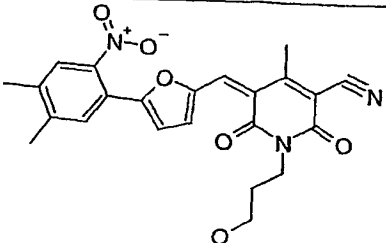
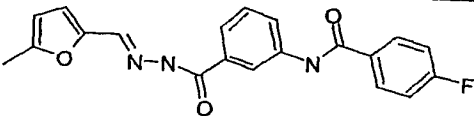
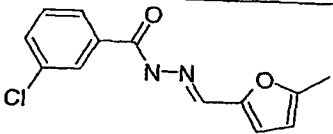
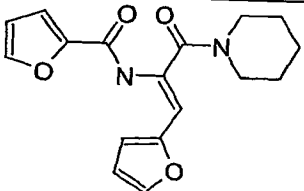
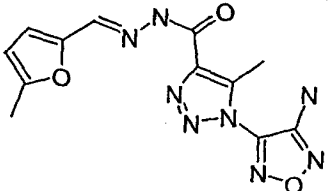
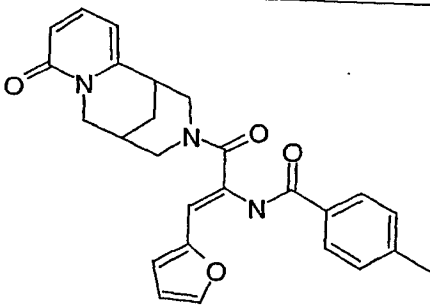
Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A3.001		“ very high active“
A3.002		0.9*
A3.003		1.2*
A3.006		2.2*
A3.007		2.6*
A3.008		2.6*

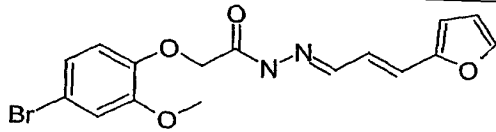
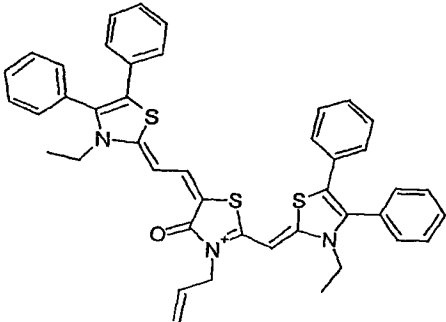
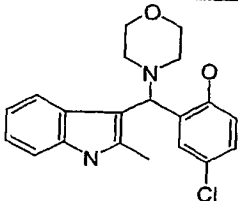
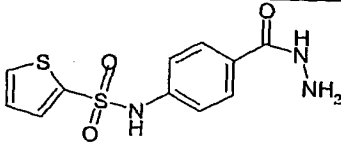
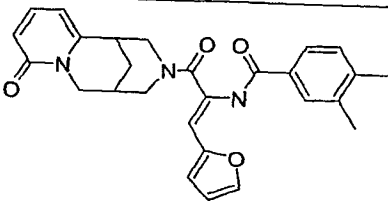
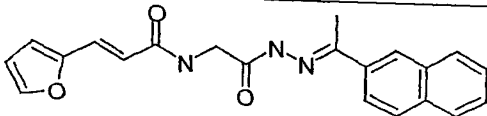
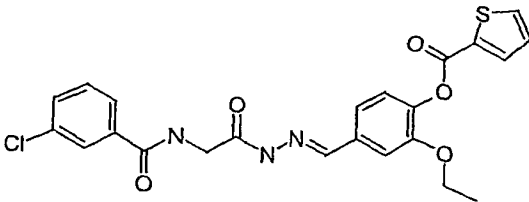
A3.009		3.0
A3.010		3.4
A3.011		3.6
A3.012		4.3
A3.014		4.5

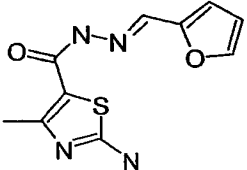
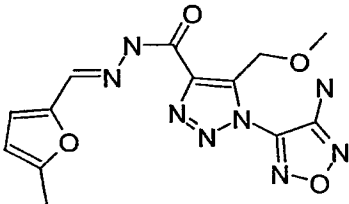
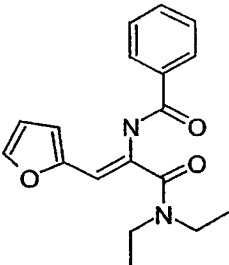
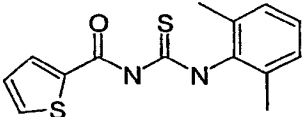
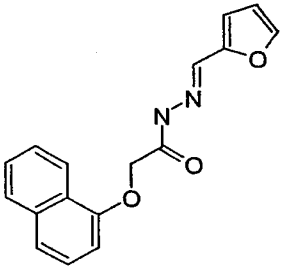
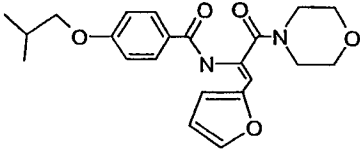
A3.015		4.7
A3.016		4.8
A3.017		4.9
A3.018		5.0
A3.019		5.2

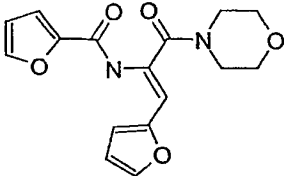
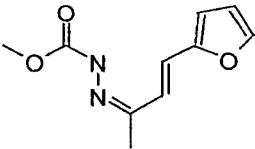
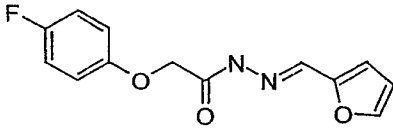
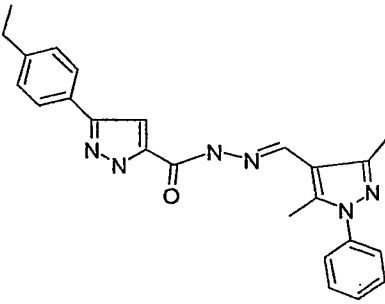
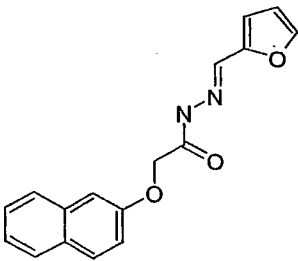
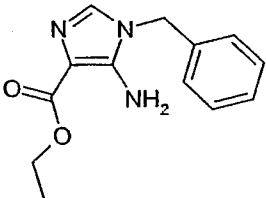
A3.020	 <chem>CCOC(=O)c1cnc(c1)c2ccccc2</chem>	5.4
A3.022	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N(Cc2ccoc2)C(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>	6.2
A3.023	 <chem>COc1ccc(cc1)Cc2ccoc2C(=O)N(C)C(=O)c3c(C#N)c(=O)n(CCO)c3=O</chem>	6.3
A3.024	 <chem>CCc1ccc(cc1)N2C(=S)N(N2C(=O)c3ccccc3)C(=O)N(C)Cc4ccccc4</chem>	6.6
A3.025	 <chem>Cc1cc(oc1)/C=N/NC(=O)c2c3ccccc3n2C(=O)N4C(=O)N5C(=O)N4O5</chem>	6.9
A3.026	 <chem>BrC1=CC=C(NC(=O)c2c3ccccc3n2C(=O)N4C(=O)N5C(=O)N4O5)C=C4C(=O)N(CCO)CC4=CC=C4F</chem>	7.3

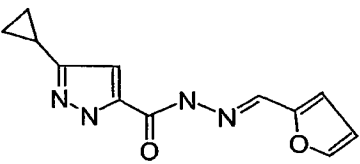
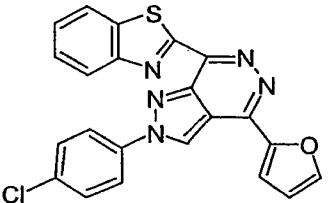
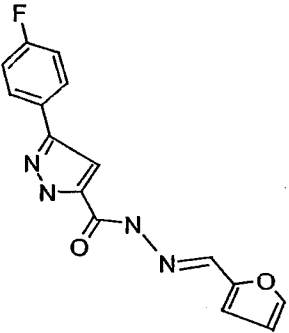
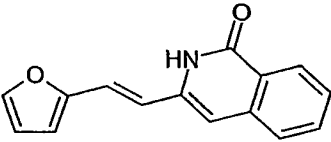
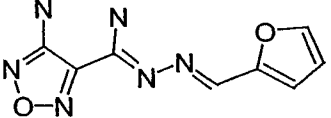
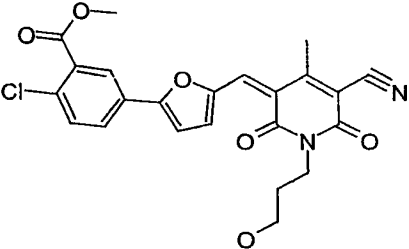
A3.027		7.4
A3.029		8.0
A3.030		8.1
A3.031		8.2
A3.032		8.3
A3.033		8.4

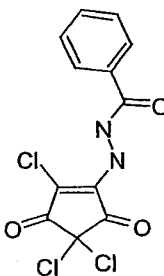
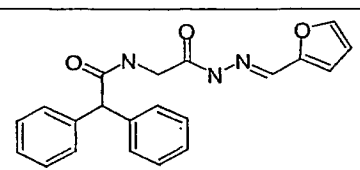
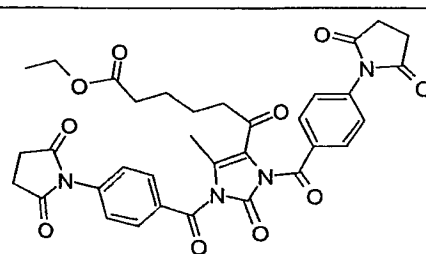
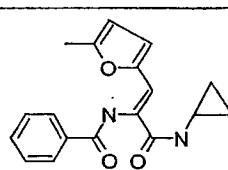
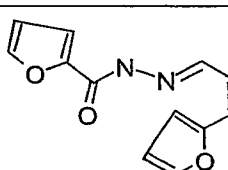
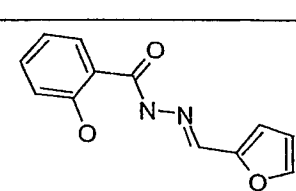
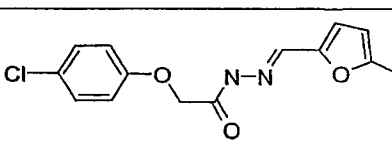
A3.035		9.5
A3.037		9.7
A3.038		9.8
A3.039		10.5
A3.040		10.6
A3.041		10.9
A3.042		11.0

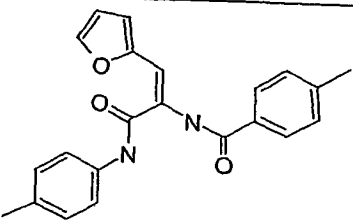
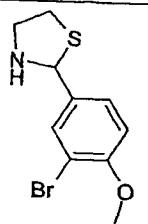
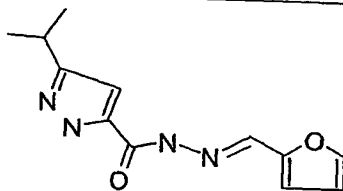
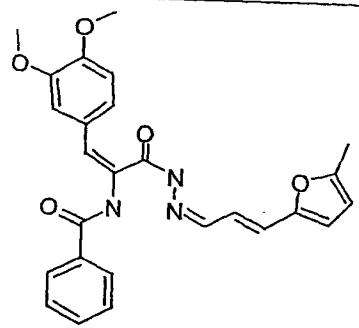
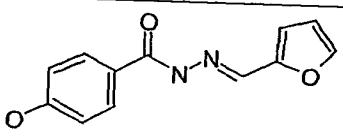
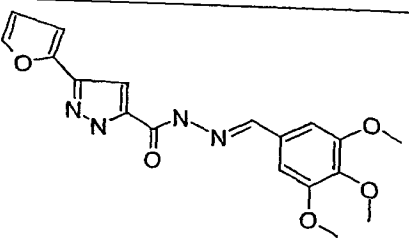
A3.043		11.0
A3.045		11.1
A3.046		11.7
A3.047		11.8
A3.048		11.8
A3.050		12.0
A3.051		12.2

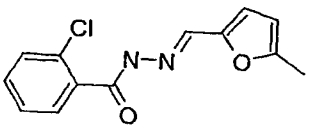
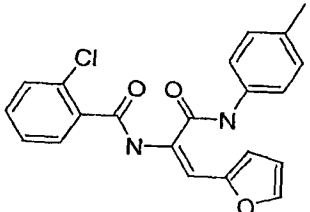
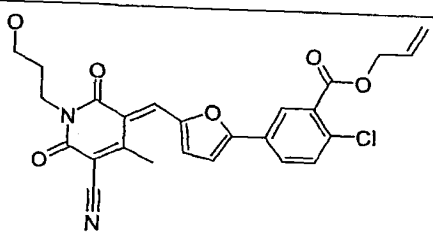
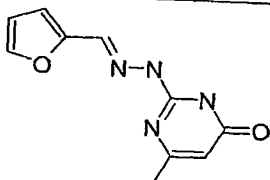
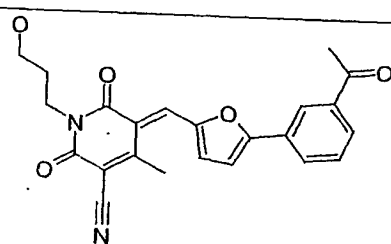
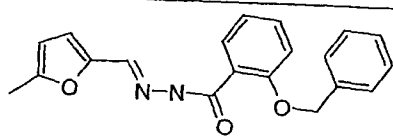
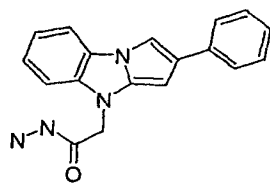
A3.052		12.3
A3.053		12.5
A3.054		12.8
A3.055		12.9
A3.056		12.9
A3.057		13.1

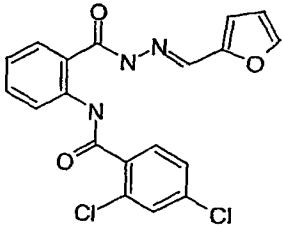
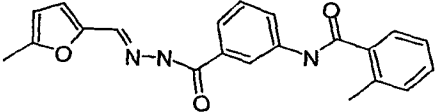
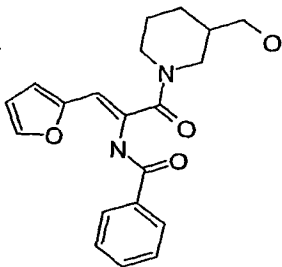
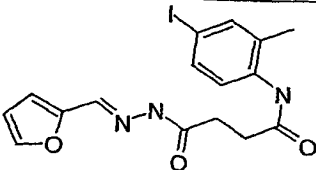
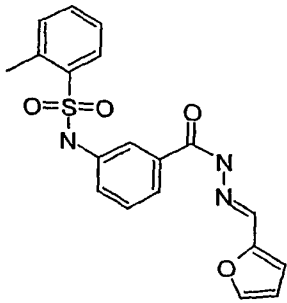
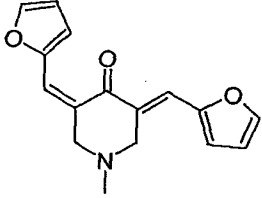
A3.058		13.5
A3.059		13.5
A3.060		13.6
A3.061		13.6
A3.062		13.9
A3.063		14.0

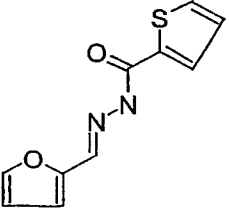
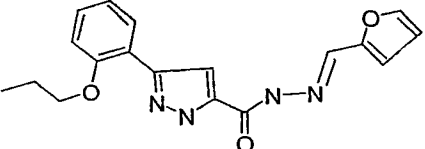
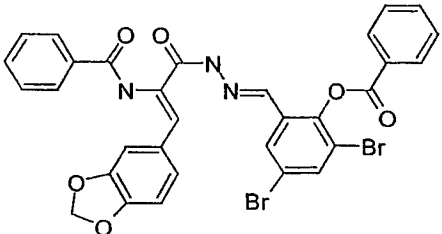
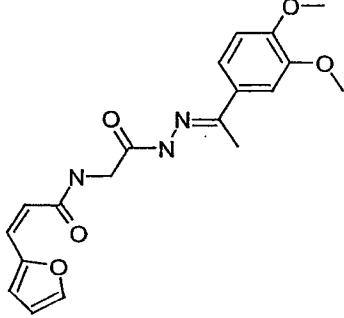
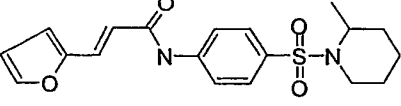
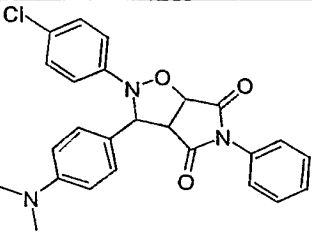
A3.064		14.3
A3.065		14.3
A3.066		14.4
A3.067		14.6
A3.068		14.6
A3.069		15.2

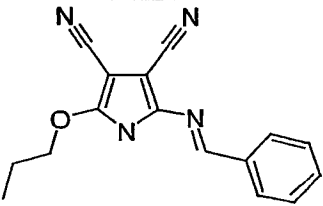
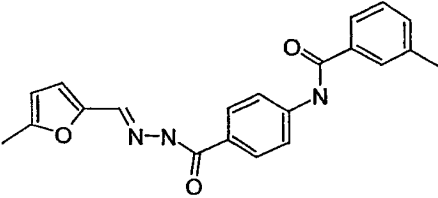
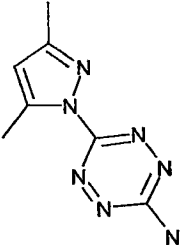
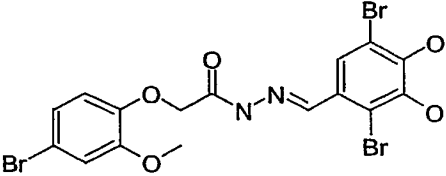
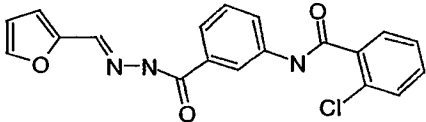
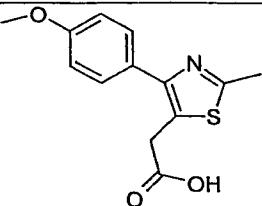
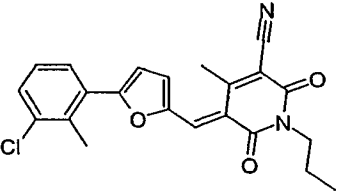
A3.070		15.2
A3.071		15.6
A3.072		15.6
A3.073		15.6
A3.074		16.0
A3.075		16.0
A3.076		16.0

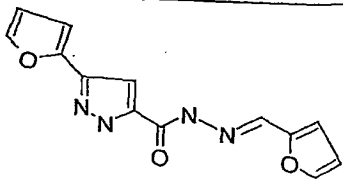
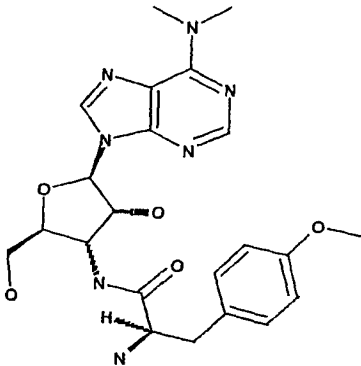
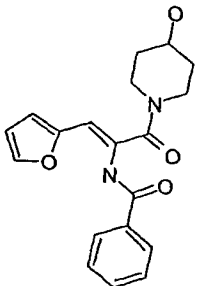
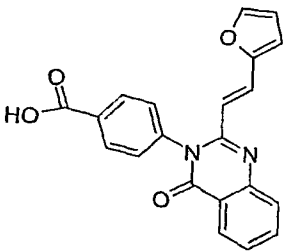
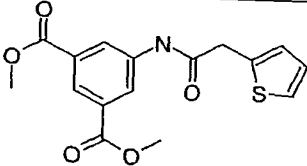
A3.077		16.4
A3.078		16.4
A3.080		16.6
A3.081		16.7
A3.082		16.8
A3.083		17.0

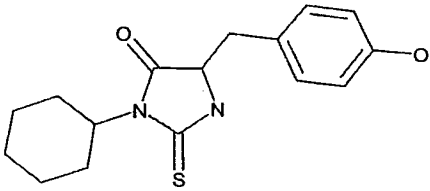
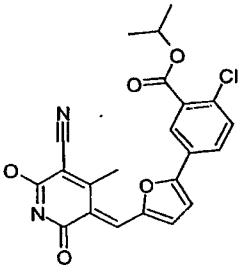
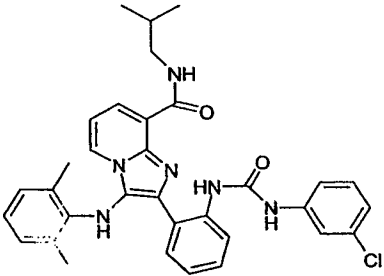
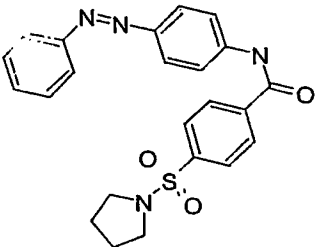
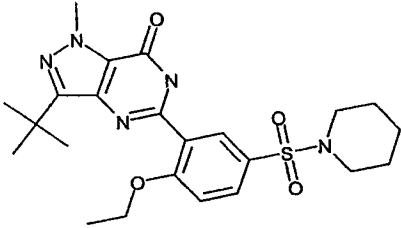
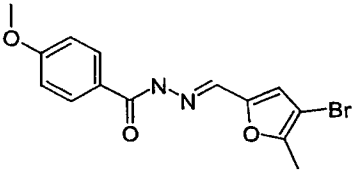
A3.084		17.7
A3.086		17.9
A3.087		18.1
A3.088		18.2
A3.089		18.2
A3.090		18.4
A3.091		18.7

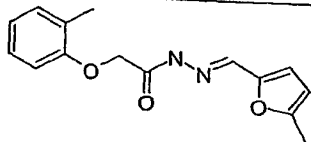
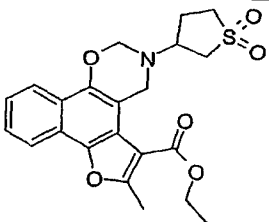
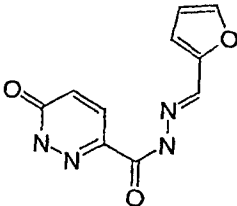
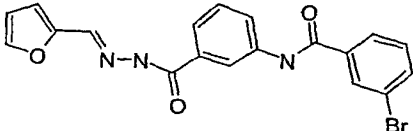
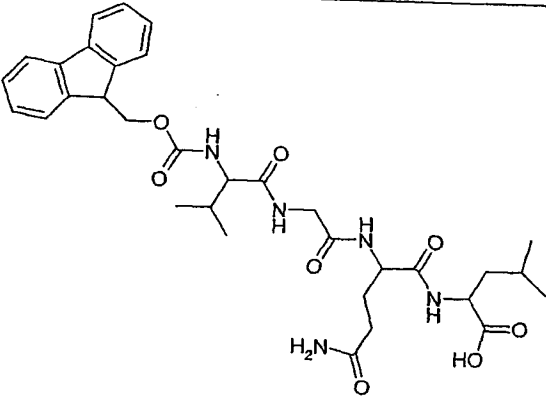
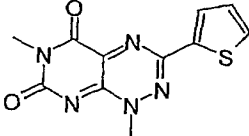
A3.092		18.7
A3.093		18.9
A3.094		19.0
A3.095		9.5
A3.097		19.2
A3.098		19.2

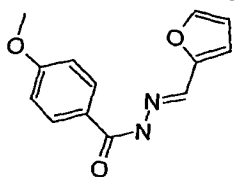
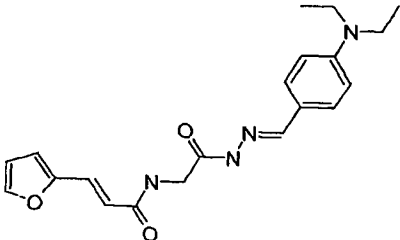
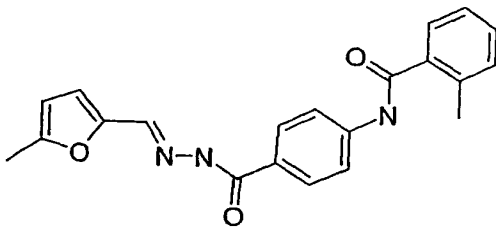
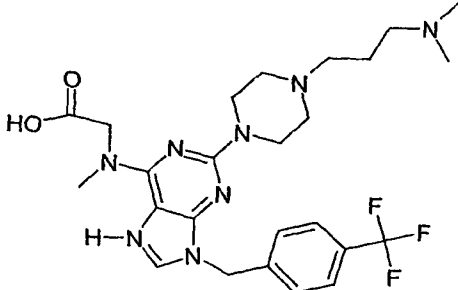
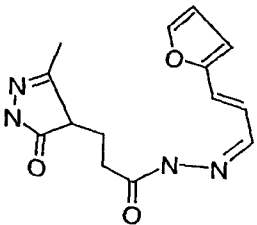
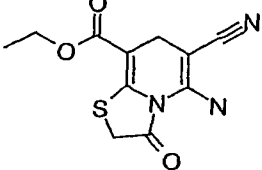
A3.099		19.4
A3.100		19.5
A3.101		19.8
A3.102		19.9
A3.103		19.9
A3.104		20.0

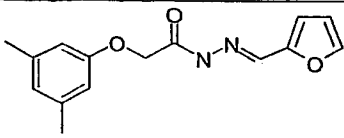
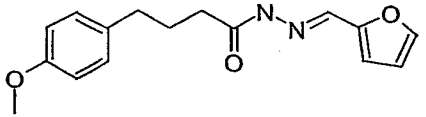
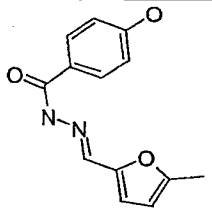
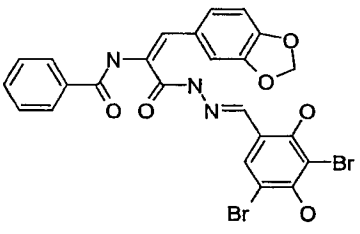
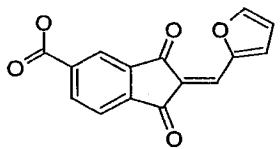
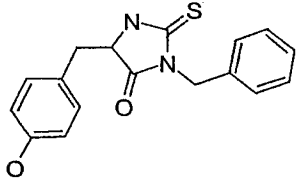
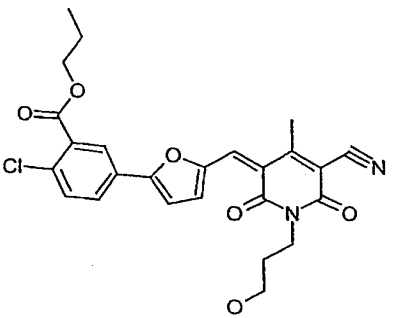
A3.105		20.0
A3.106		20.2
A3.107		20.3
A3.109		20.5
A3.110		20.6
A3.111		20.8
A3.112		20.8

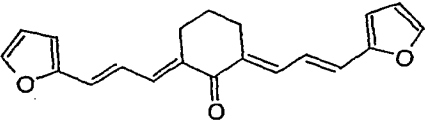
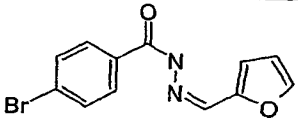
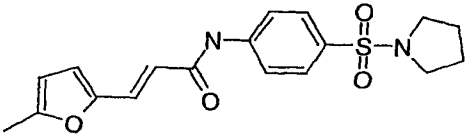
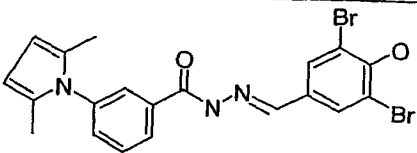
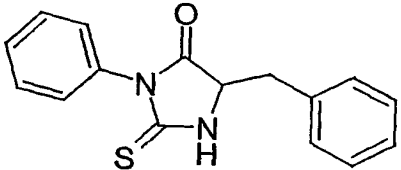
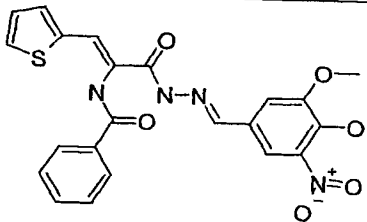
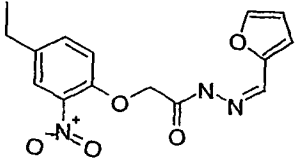
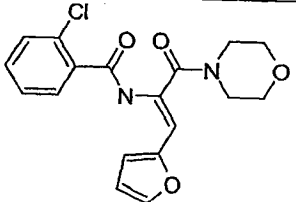
A3.113		20.9
A3.114		20.9
A3.115		21.1
A3.116		21.2
A3.117		21.2

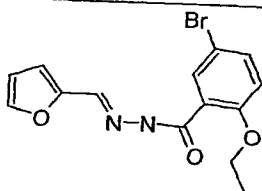
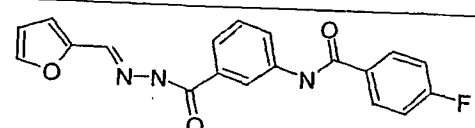
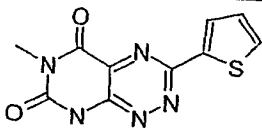
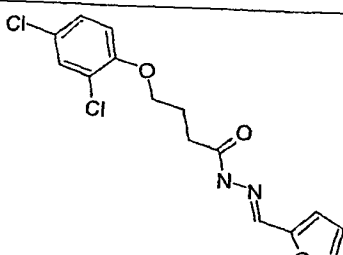
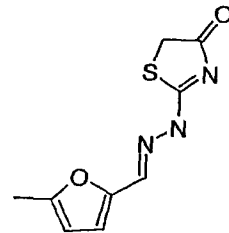
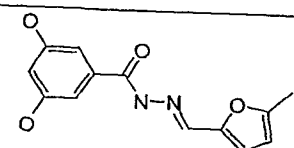
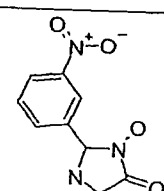
A3.118		21.3
A3.120		21.4
A3.121		21.6
A3.122		21.6
A3.124		21.8
A3.125		21.8

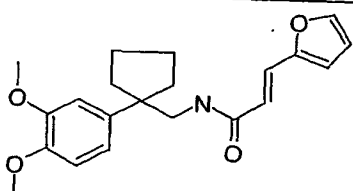
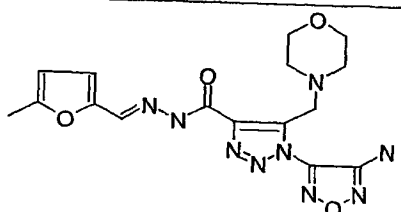
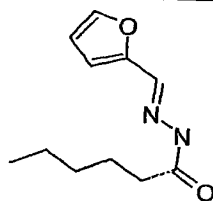
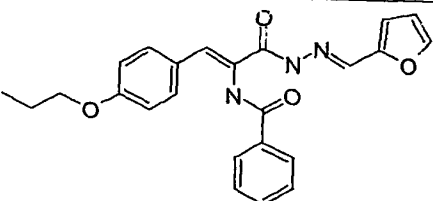
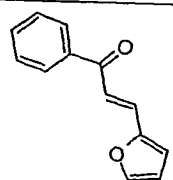
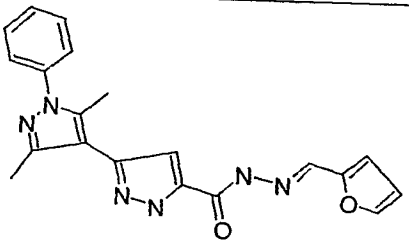
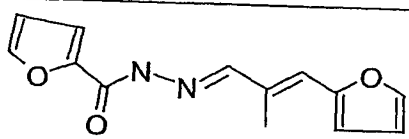
A3.128		22.2
A3.129		22.3
A3.130		22.4
A3.131		22.4
A3.132		22.5
A3.133		25.0

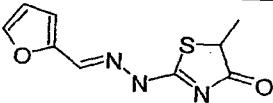
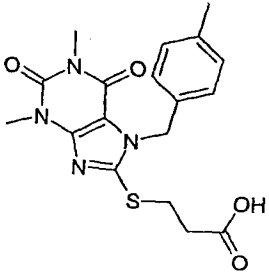
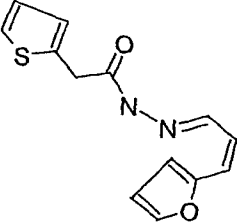
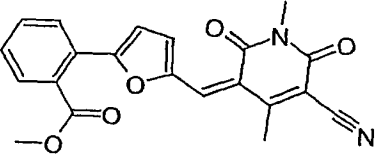
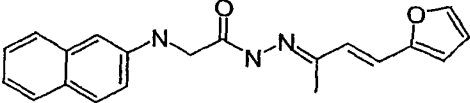
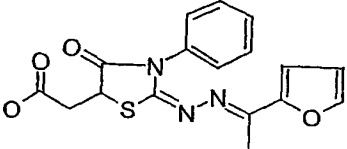
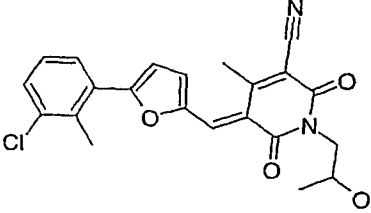
A3.134		22.6
A3.135		22.8
A3.136		22.8
A3.137		23.0
A3.138		23.0
A3.139		23.1

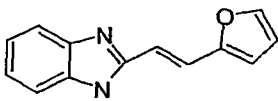
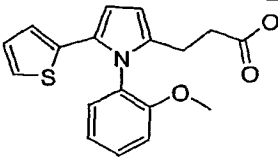
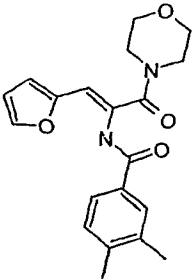
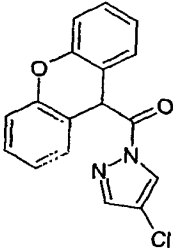
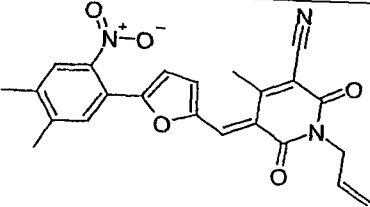
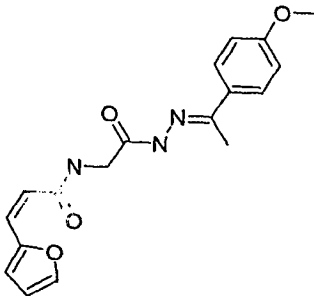
A3.140		23.4
A3.141		23.4
A3.142		23.4
A3.143		23.6
A3.144		23.7
A3.145		23.7*
A3.146		23.8

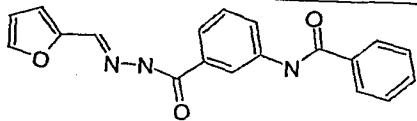
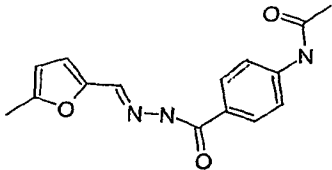
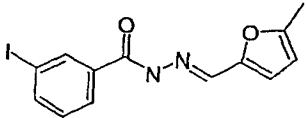
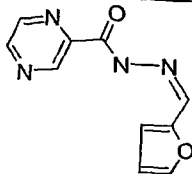
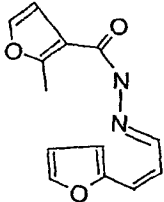
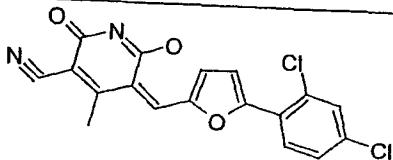
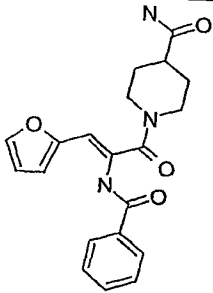
A3.147		24.4
A3.148		24.5
A3.149		24.8
A3.150		24.9
A3.151		26.1
A3.152		25.1
A3.153		25.1
A3.154		25.5

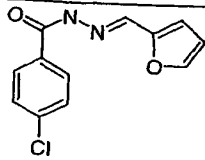
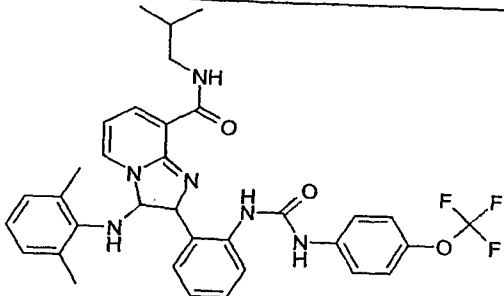
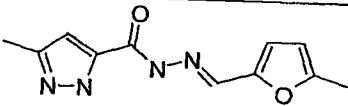
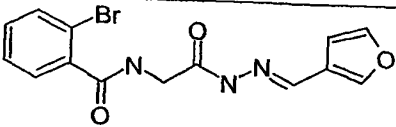
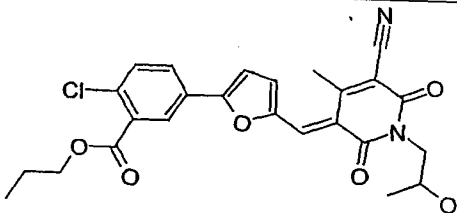
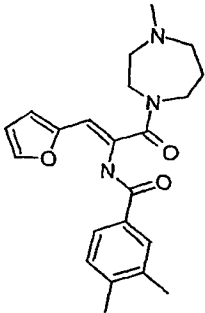
A3.155		25.8
A3.156		25.9
A3.157		26.1
A3.158		26.3
A3.159		22.6
A3.160		26.4
A3.161		26.4

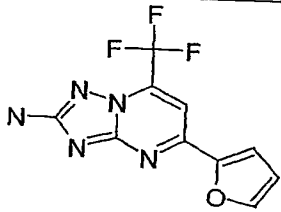
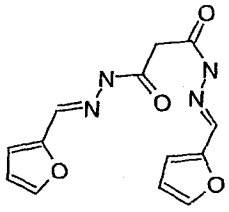
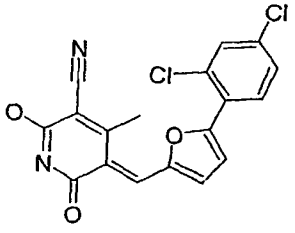
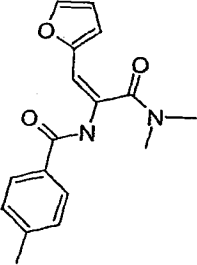
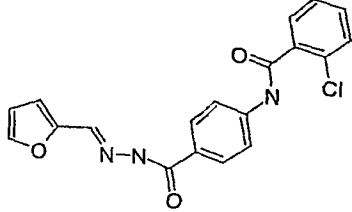
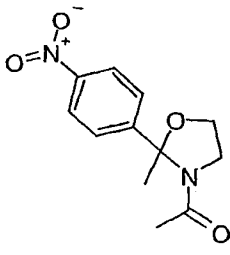
A3.162		26.6
A3.163		26.7
A3.164		26.7
A3.165		27.3
A3.166		27.3
A3.167		27.4
A3.168		27.5

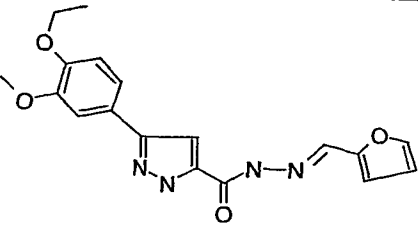
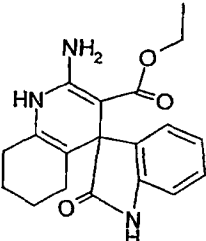
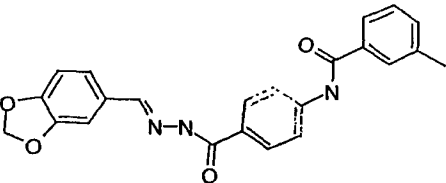
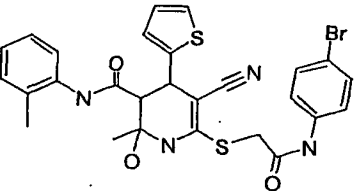
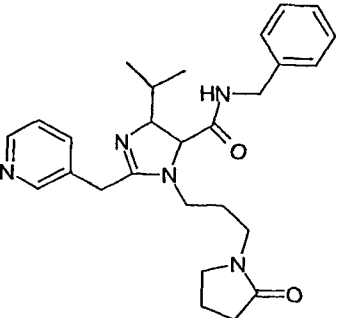
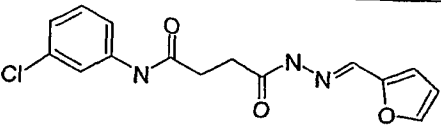
A3.169		27.7
A3.170		28.0
A3.171		28.0
A3.172		28.1
A3.173		28.5
A3.174		28.6
A3.175		28.6

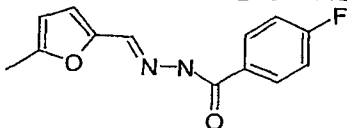
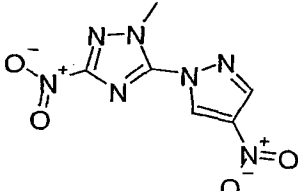
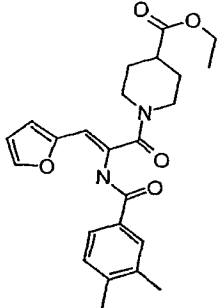
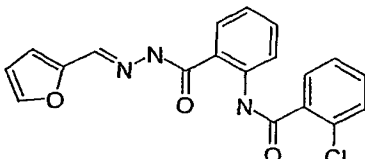
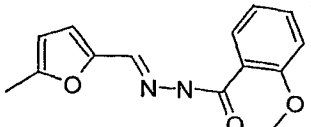
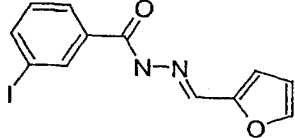
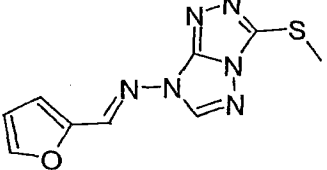
A3.176		28.7
A3.177		28.7
A3.178		28.8
A3.179		29.1
A3.180		29.3
A3.181		29.4

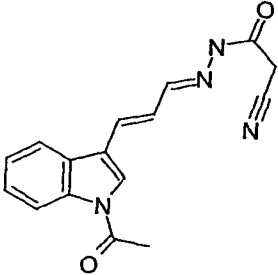
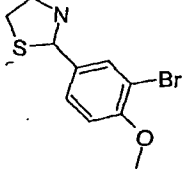
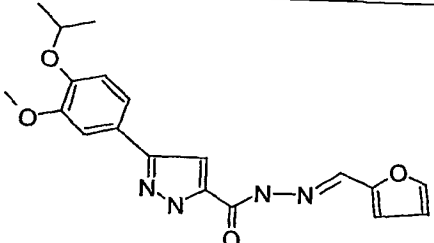
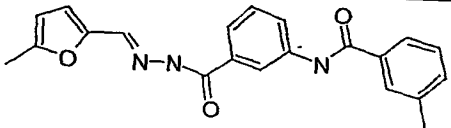
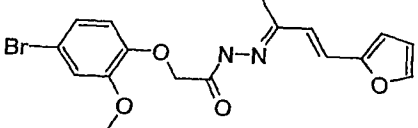
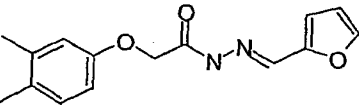
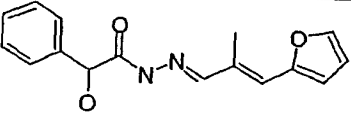
A3.182		29.5
A3.183		29.7
A3.184		30.0
A3.185		30.1
A3.186		30.1
A3.187		30.3
A3.188		30.5

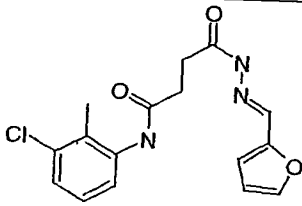
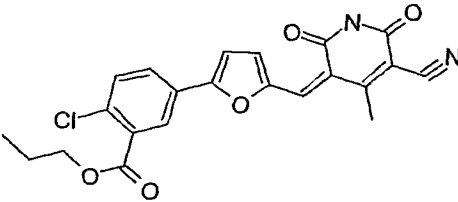
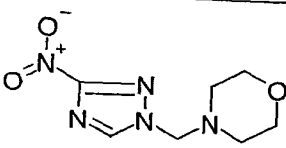
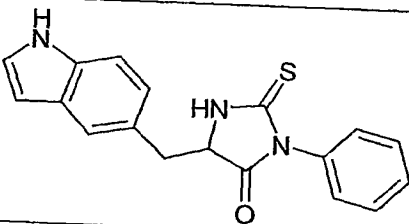
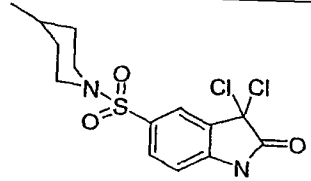
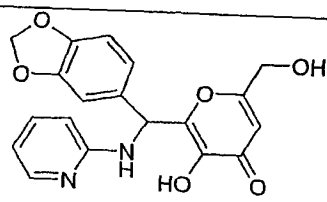
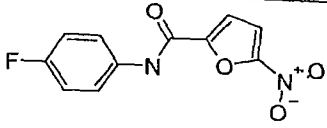
A3.189		30.8
A3.190		31.1
A3.191		31.8
A3.192		31.9
A3.193		32.0
A3.194		32.1

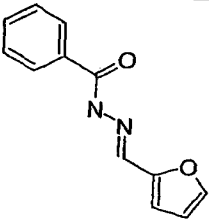
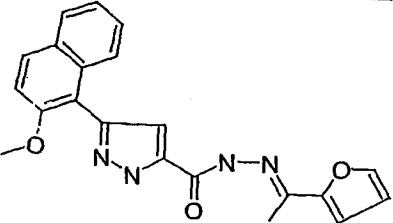
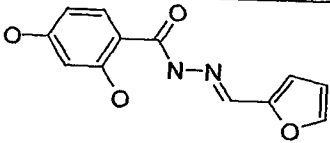
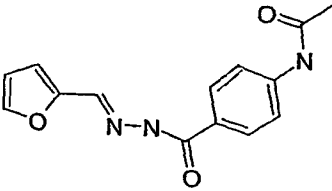
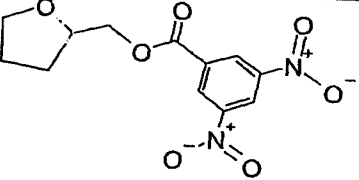
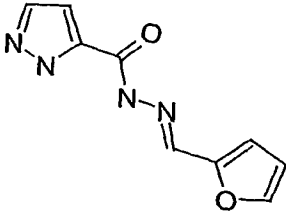
A3.195		32.1
A3.196		32.4
A3.197		32.4
A3.198		32.5
A3.199		32.5
A3.200		32.8

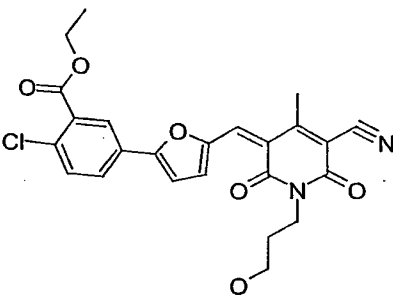
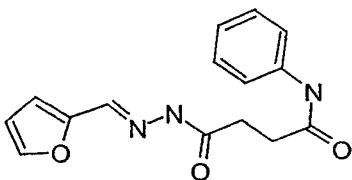
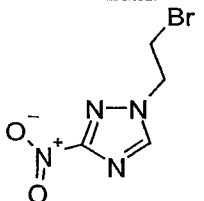
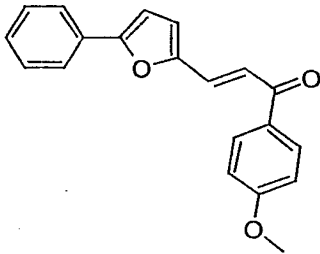
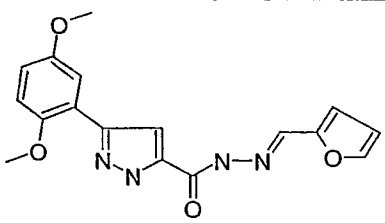
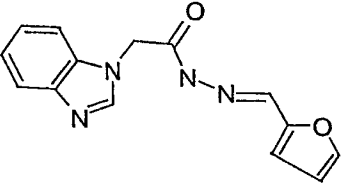
A3.201		33.4
A3.202		33.6
A3.203		33.8*
A3.204		33.9
A3.205		34.0
A3.206		34.0

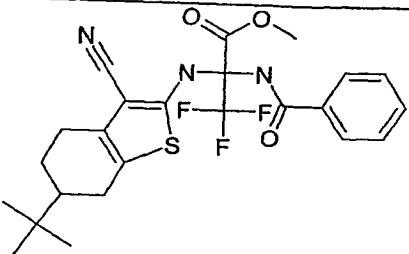
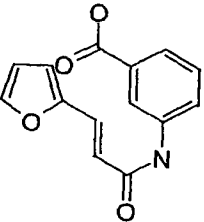
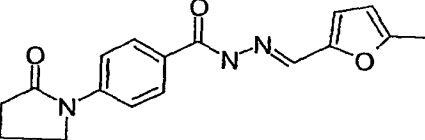
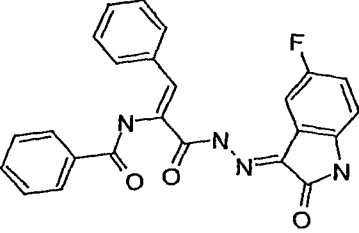
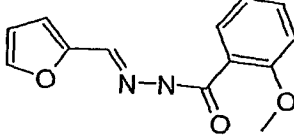
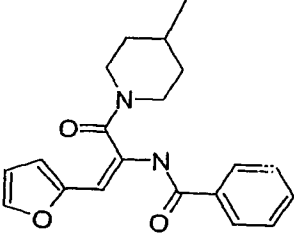
A3.207		34.4
A3.208		34.5
A3.209		34.5
A3.210		34.7
A3.211		34.7
A3.212		34.7
A3.213		34.7

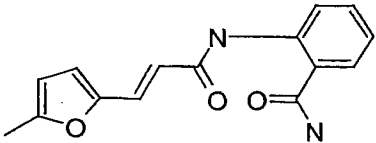
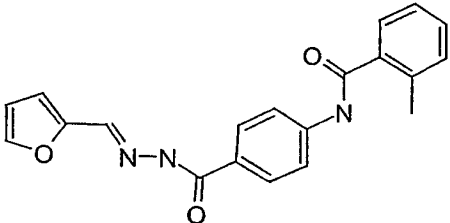
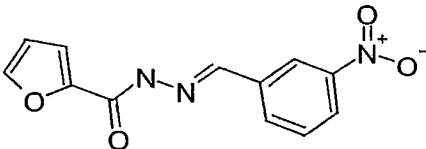
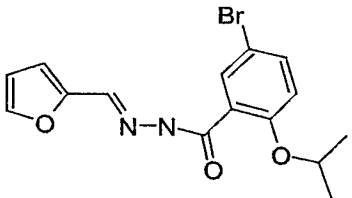
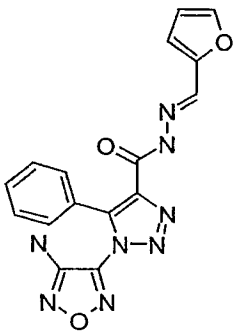
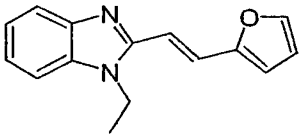
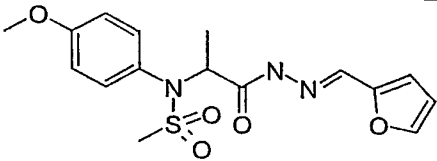
A3.214		35.5
A3.215		35.7
A3.216a		36.1
A3.216b		36.2
A3.217		36.3
A3.218		36.3
A3.219		36.3

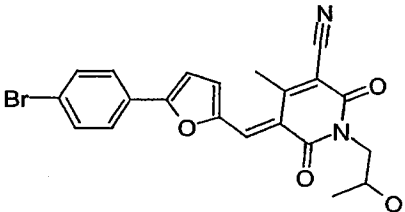
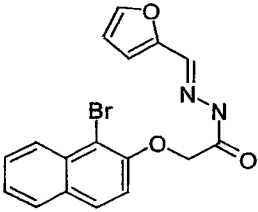
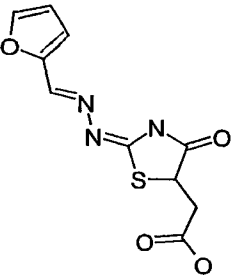
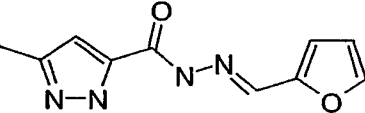
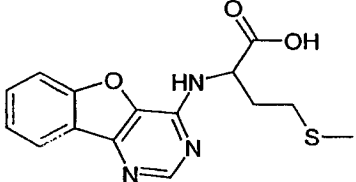
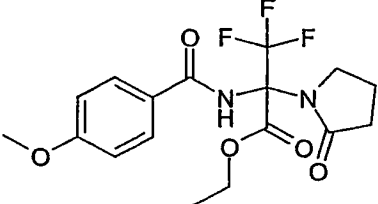
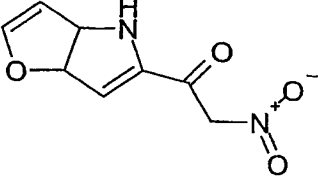
A3.220		36.6
A3.221		36.8
A3.222		36.8
A3.223		36.9
A3.224		37.2
A3.225		37.3
A3.226		37.4

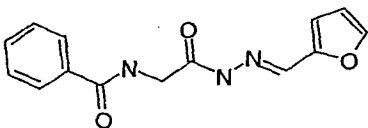
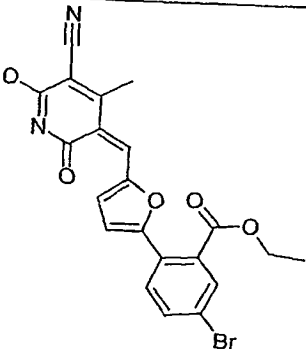
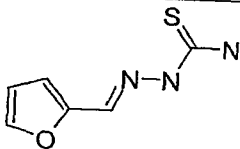
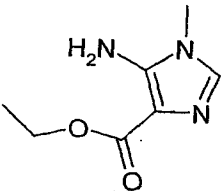
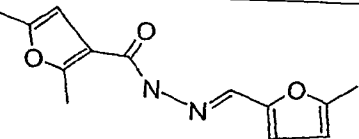
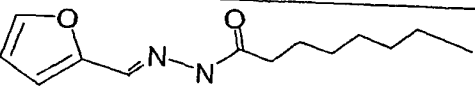
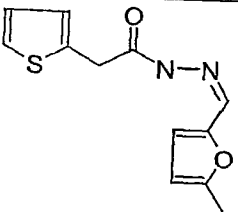
A3.227		37.7
A3.228		38.2
A3.229		38.3
A3.230		38.4
A3.231		39.3
A3.232		40.3

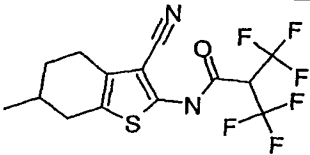
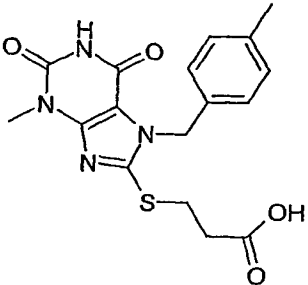
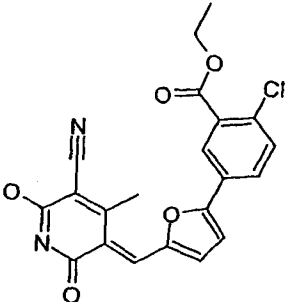
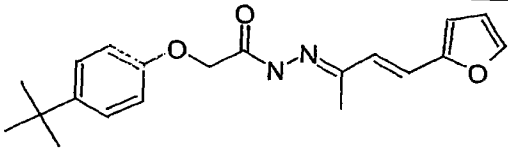
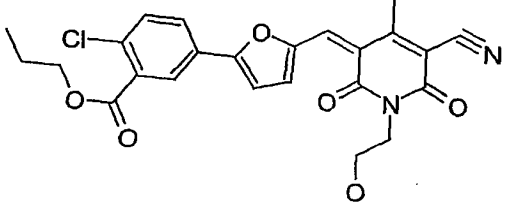
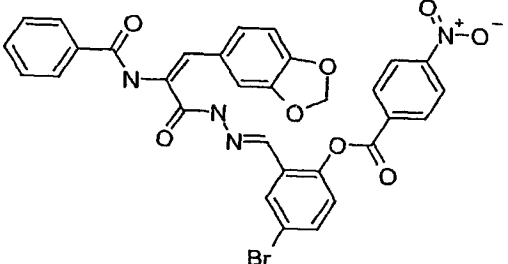
A3.233		41.0
A3.234		41.1
A3.235		41.1
A3.236		41.2
A3.237		43.2
A3.238		43.3

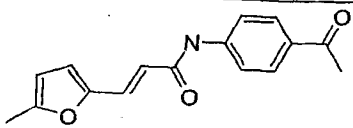
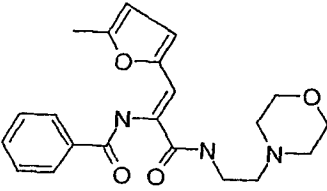
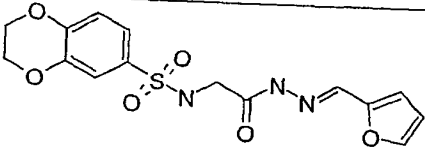
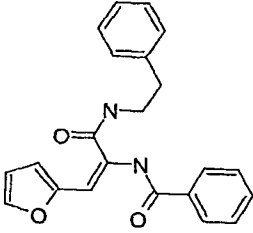
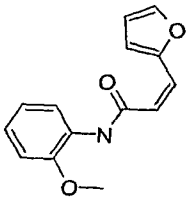
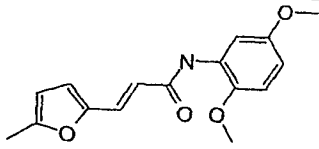
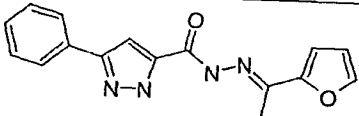
A3.239		43.6
A3.240		44.2
A3.241		44.2
A3.242		44.2
A3.243		44.7
A3.244		45.0

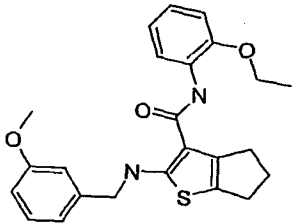
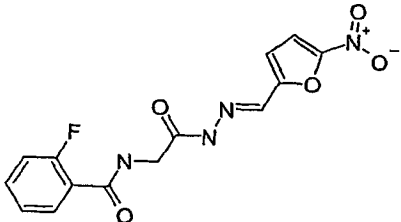
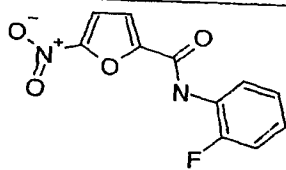
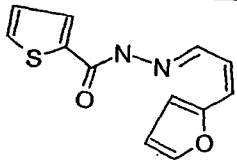
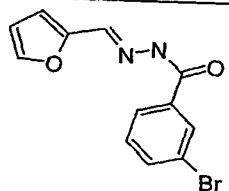
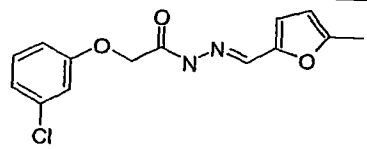
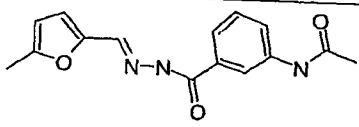
A3.245		45.0
A3.246		45.4
A3.247		45.4
A3.248		46.6
A3.249		46.6
A3.250		46.6
A3.251		47.0

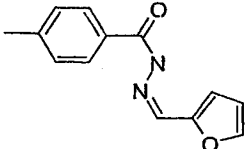
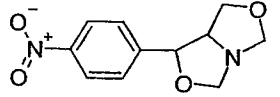
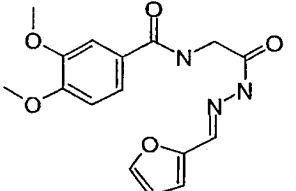
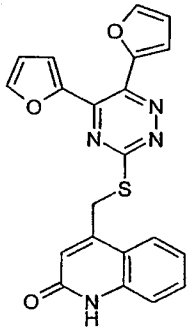
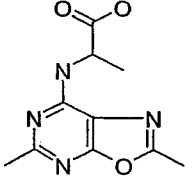
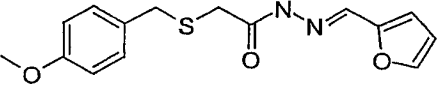
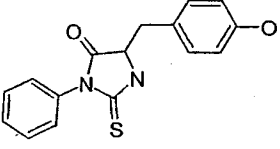
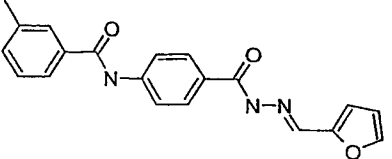
A3.252		47.2*
A3.253		47.3
A3.254		48.1*
A3.255		48.2
A3.256		48.4
A3.257		48.7
A3.258		49.5

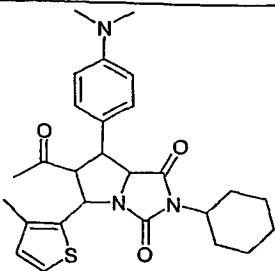
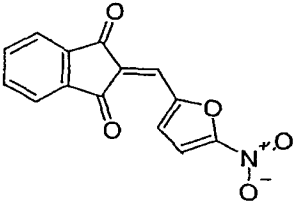
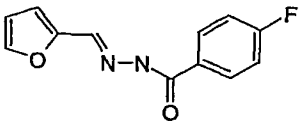
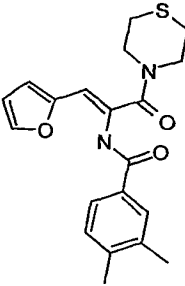
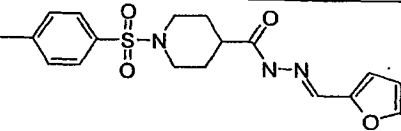
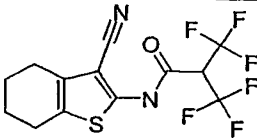
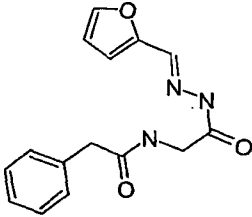
A3.259		49.4*
A3.260		49.9
A3.261		50.0
A3.262		50.1
A3.263		50.2
A3.264		50.3
A3.265		51.1

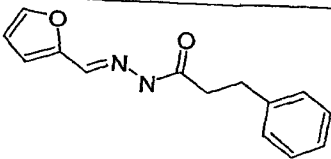
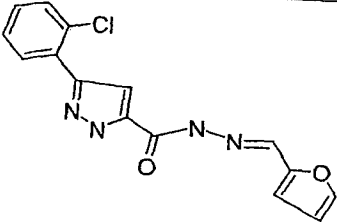
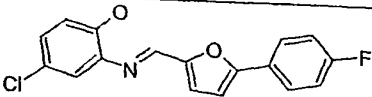
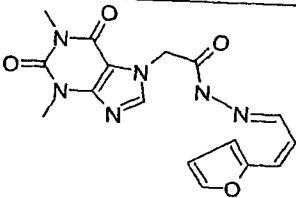
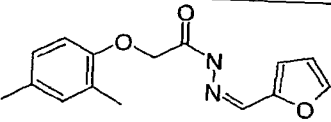
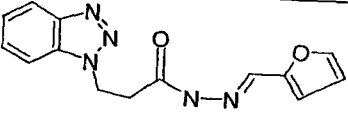
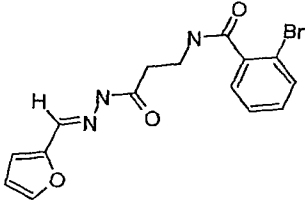
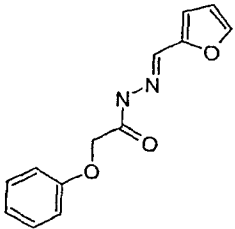
A3.266		51.3
A3.267		53.2*
A3.268		52.1
A3.269		53.4
A3.270		54.0
A3.271		54.2

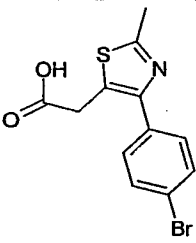
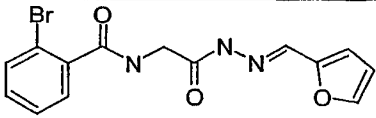
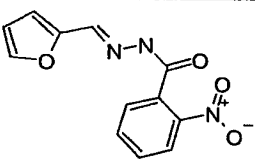
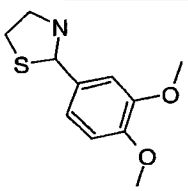
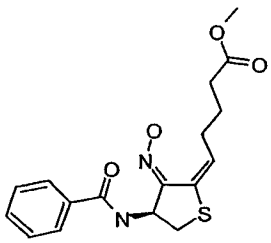
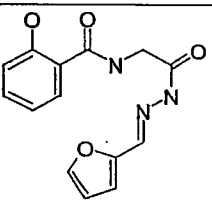
A3.272		54.4
A3.273		55.0*
A3.274		55.6
A3.275		55.8
A3.276		56.4
A3.277		56.8
A3.278		58.3

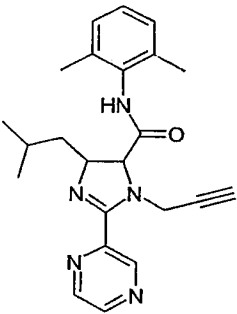
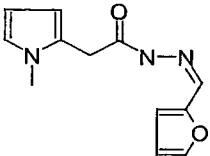
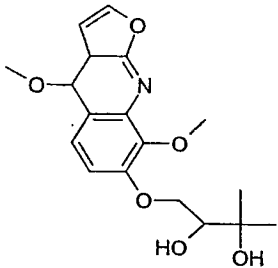
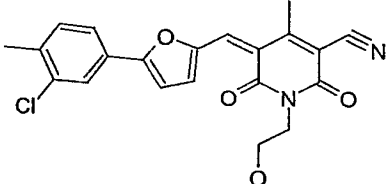
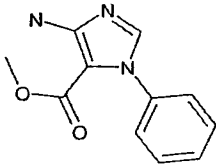
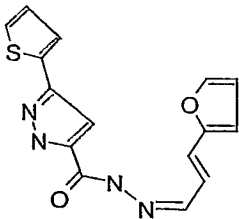
A3.279		58.4
A3.280		60.0
A3.281		62.4
A3.282		62.7
A3.283		62.7
A3.284		62.7
A3.285		63.1*

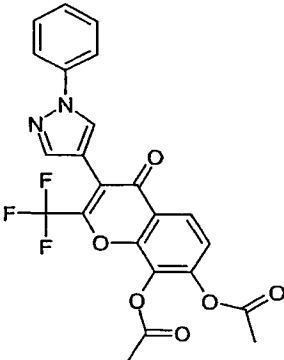
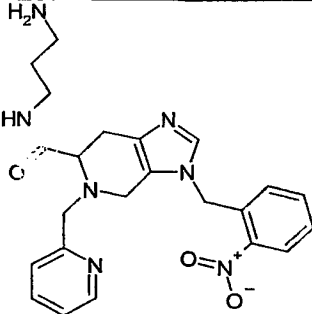
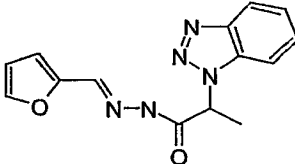
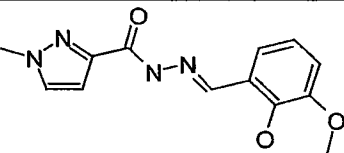
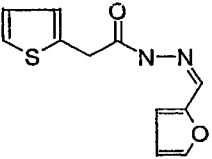
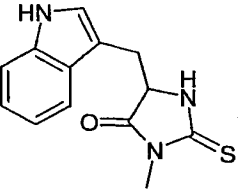
A3.286		64.2
A3.287		64.5
A3.288		64.9*
A3.289		65.1*
A3.290		65.8
A3.291		66.0*
A3.292		66.6
A3.293		67.1*

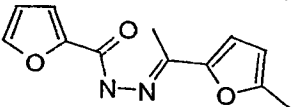
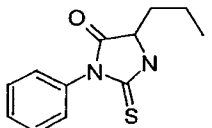
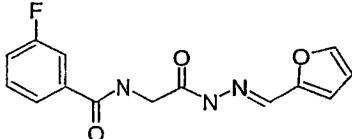
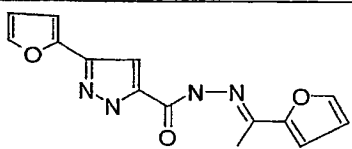
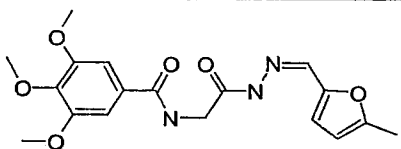
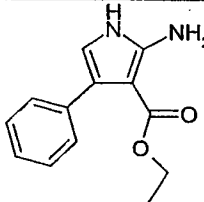
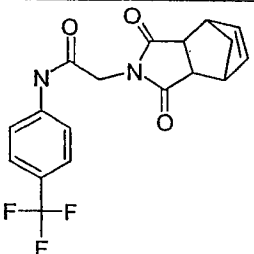
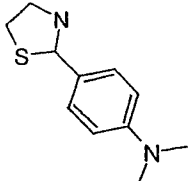
A3.294		68.0
A3.295		68.0
A3.296		68.9
A3.297		68.9
A3.298		69.3
A3.299		71.4
A3.300		73.1*

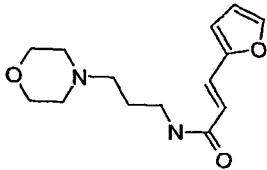
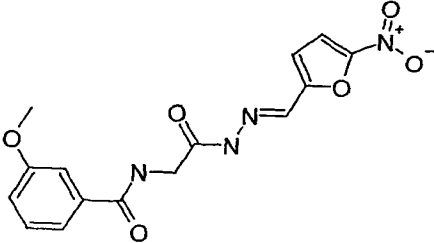
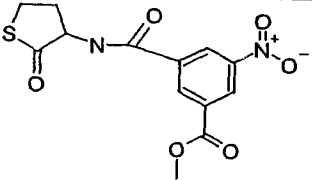
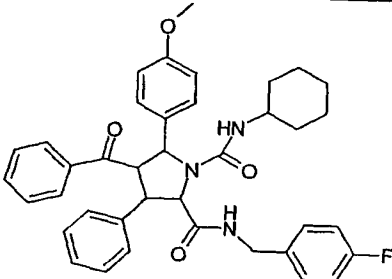
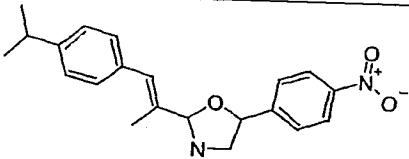
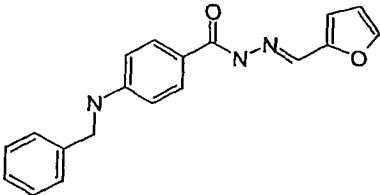
A3.302		74.7
A3.303		75.8*
A3.305		77.3
A3.307		79.8*
A3.309		81.8*
A3.310		82.9
A3.311		85.8*
A3.312		87.5

A3.313		88.3
A3.314		91.2*
A3.315		92.2
A3.316		92.1
A3.317		93.6
A3.318		98.8*

A3.319		102.6*
A3.320		112.8*
A3.321		117.3*
A3.322		125.4
A3.323		126.2*
A3.324		131.9*

A3.325		133.7*
A3.326		138.4
A3.327		146.5*
A3.328		142.2
A3.329		143.1
A3.330		146.5*

A3.331		152.4
A3.332		154.4*
A3.333		155.0*
A3.334		160.7*
A3.335		161.2*
A3.336		168.7*
A3.337		223.0*
A3.338		229.8*

A3.339		208.5*
A3.340		221.8*
A3.341		238.4*
A3.342		231.1*
A3.345		293.0*
A3.346		293.8*

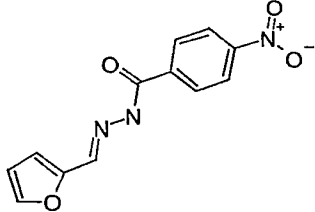
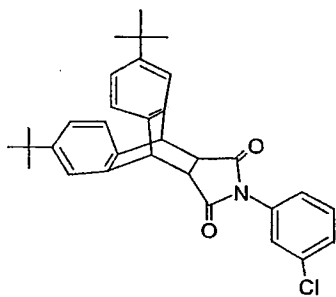
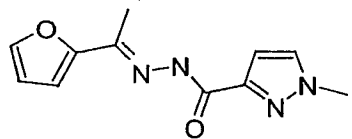
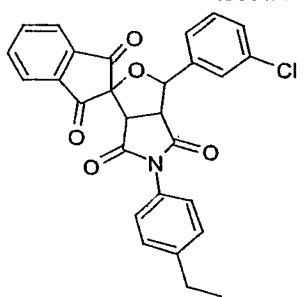
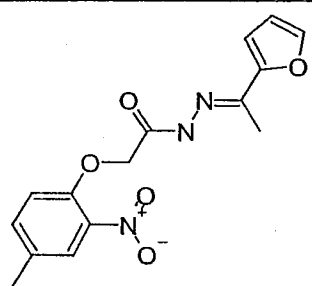
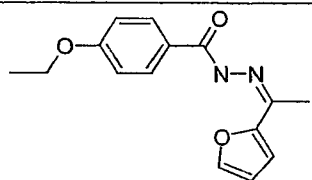
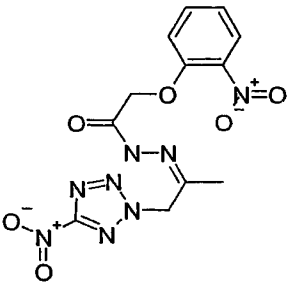
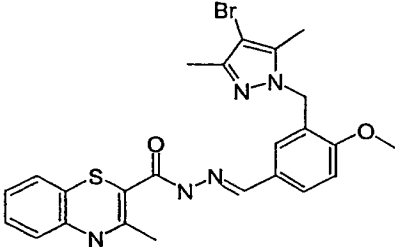
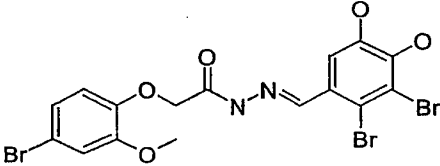
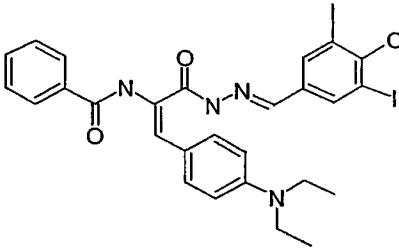
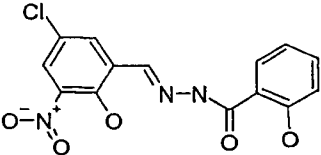
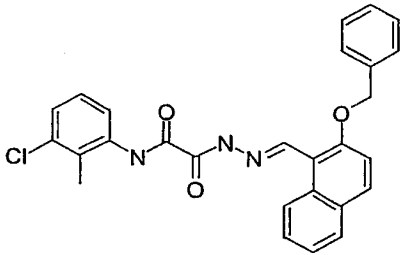
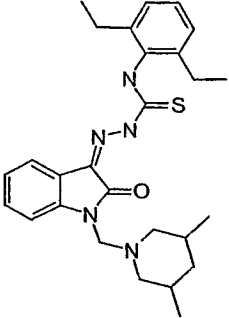
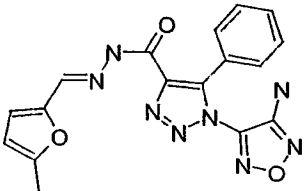
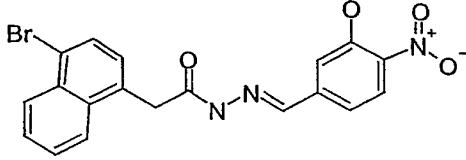
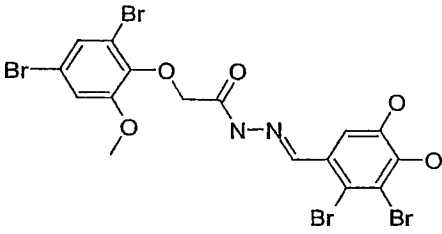
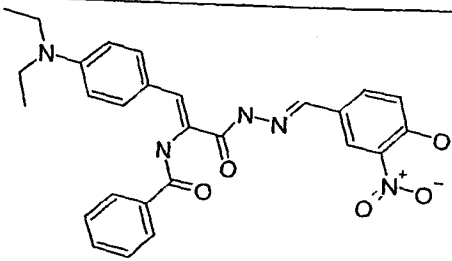
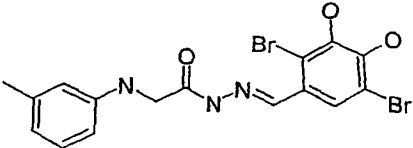
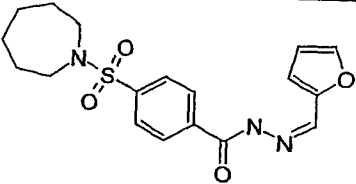
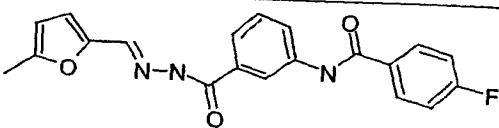
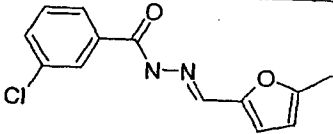
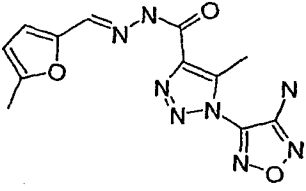
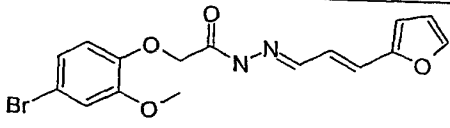
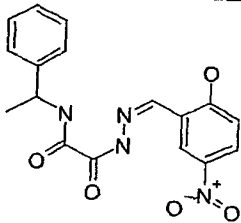
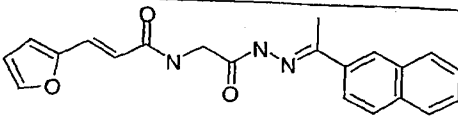
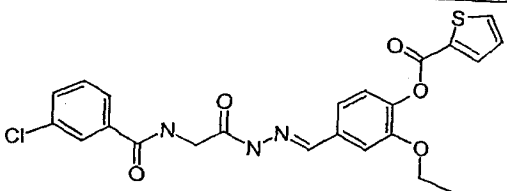
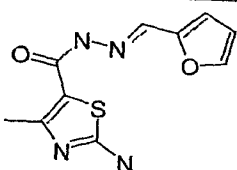
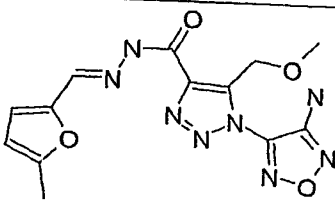
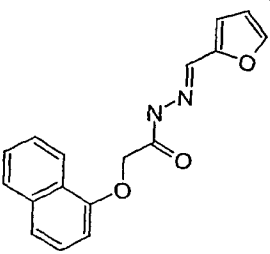
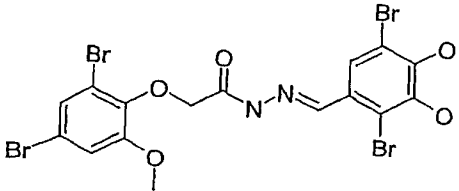
A3.347		305.2*
A3.348		321.1*
A3.349		322.8*
A3.350		338.9*
A3.351		422.4*
A3.352		451.4*

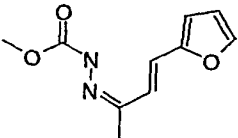
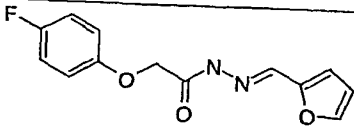
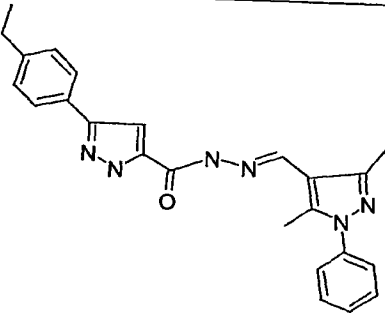
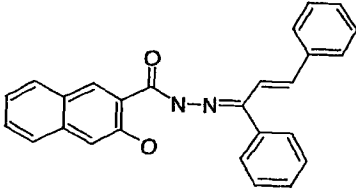
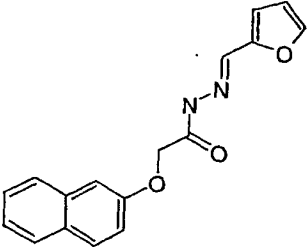
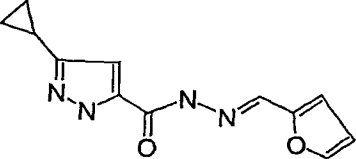
Table 4:

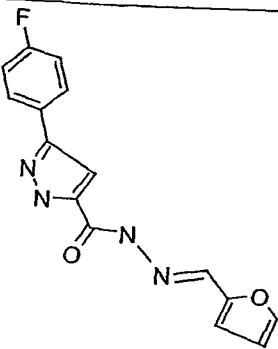
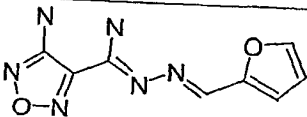
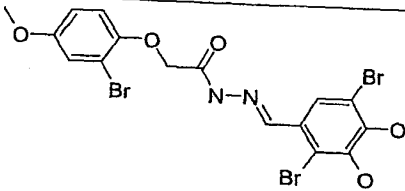
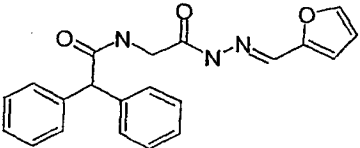
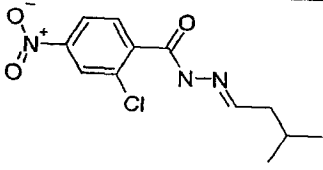
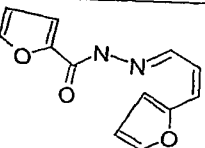
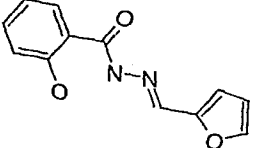
Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A4.001		3.4
A4.002		4.8
A4.003		5.0
A4.004		5.1
A4.005		5.8

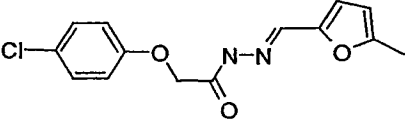
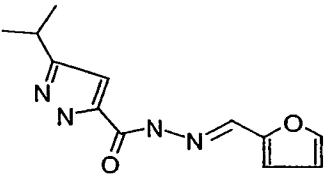
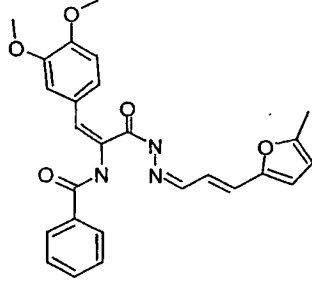
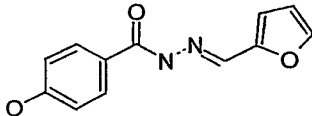
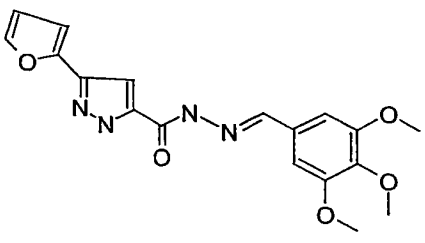
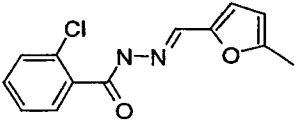
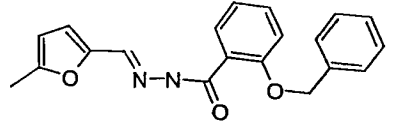
A4.006		6.6
A4.007		6.7
A4.008		6.9
A4.009		7.0
A4.010		7.2

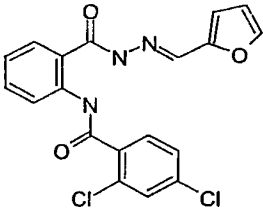
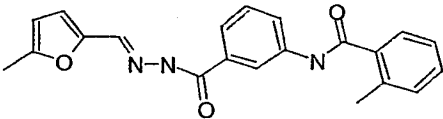
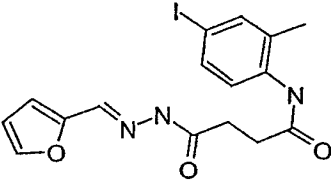
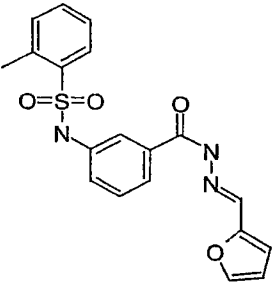
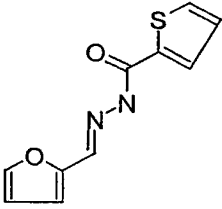
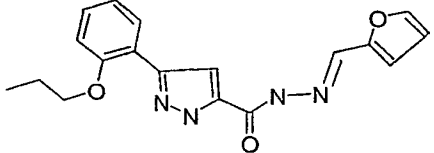
A4.011		7.6
A4.012		7.8
A4.013		8.0
A4.014		9.8
A4.015		10.5
A4.016		10.9
A4.017		11.0

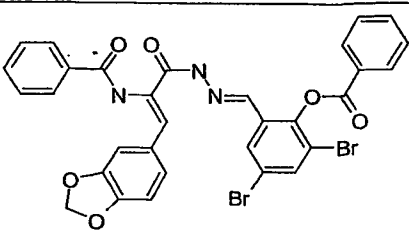
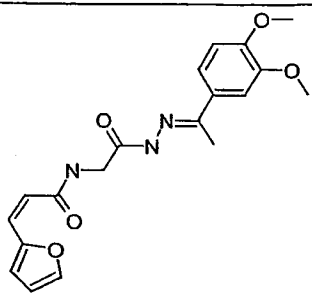
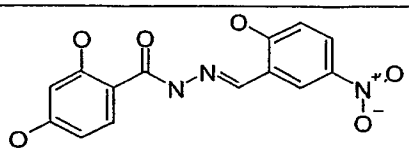
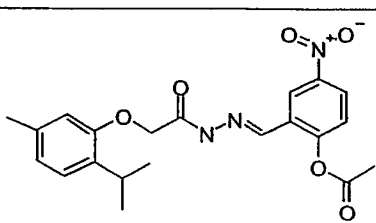
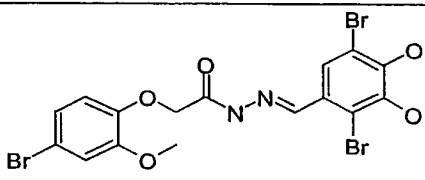
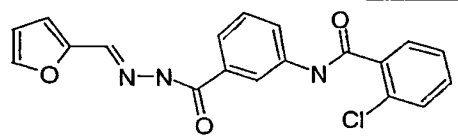
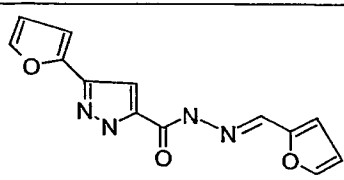
A4.018		11.4
A4.019		12.0
A4.020		12.2
A4.021		12.3
A4.022		12.5
A4.023		12.9
A4.024		13.2

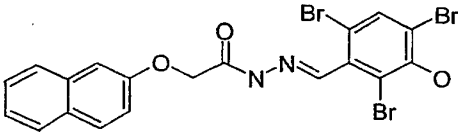
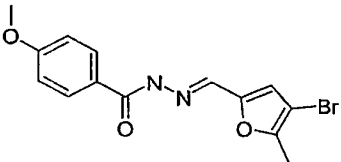
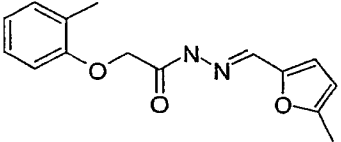
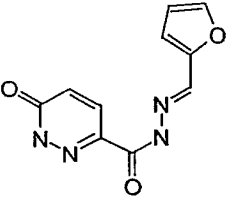
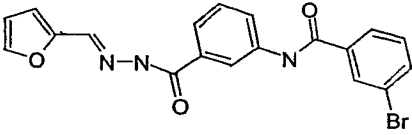
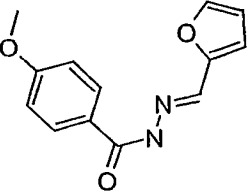
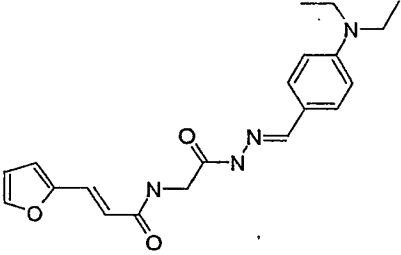
A4.025		13.5
A4.026		13.6
A4.027		13.6
A4.028		13.7
A4.029		13.9
A4.030		14.3

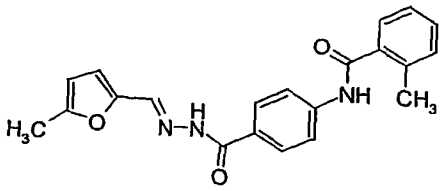
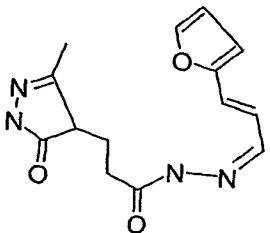
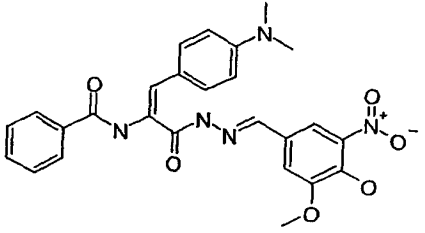
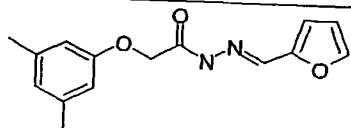
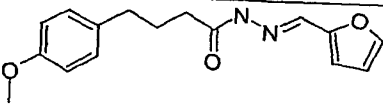
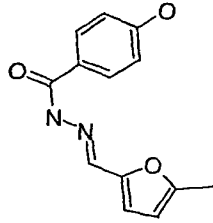
A4.031		14.4
A4.032		14.6
A4.033		15.0
A4.034		15.6
A4.035		15.6
A4.036		16.0
A4.037		16.0

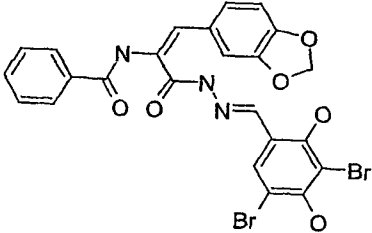
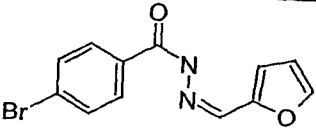
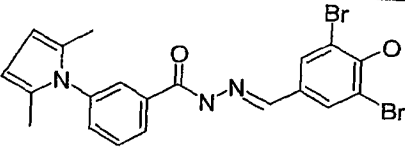
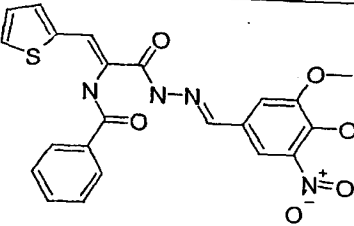
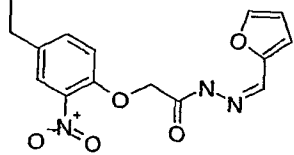
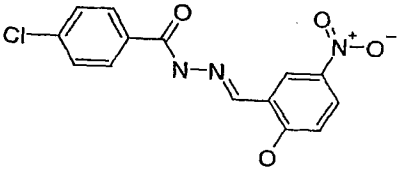
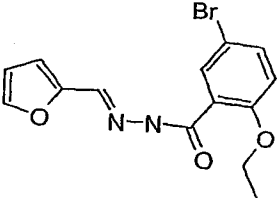
A4.038		16.0
A4.040		16.6
A4.041		16.7
A4.042		16.8
A4.043		17.0
A4.044		17.7
A4.045		18.4

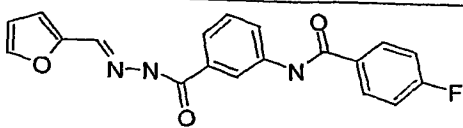
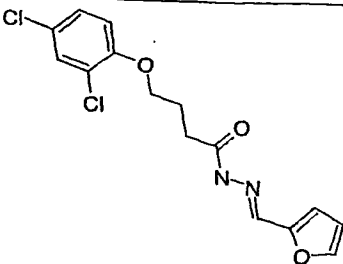
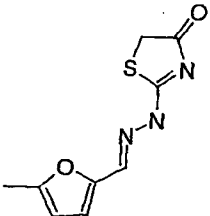
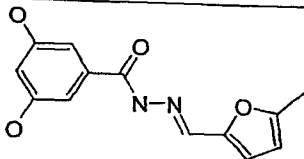
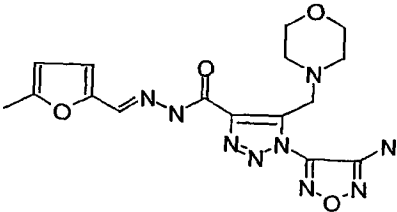
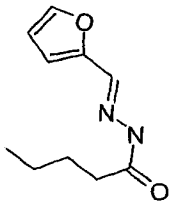
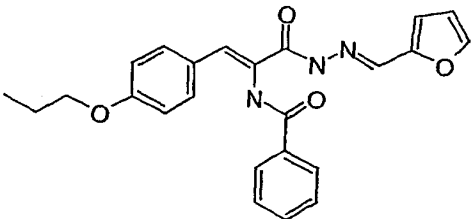
A4.046		18.7
A4.047		18.9
A4.048		9.5
A4.049		19.2
A4.050		19.4
A4.051		19.5

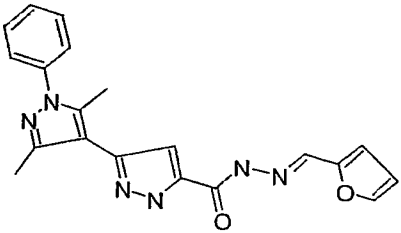
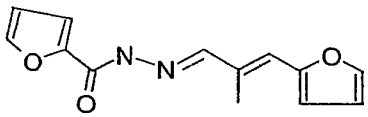
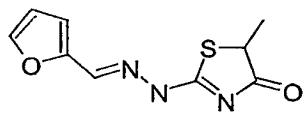
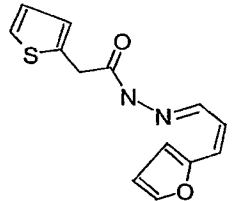
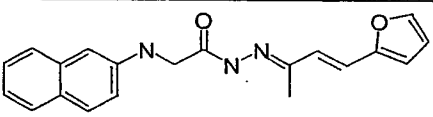
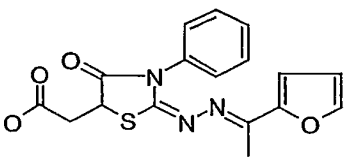
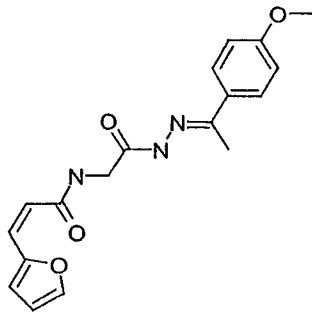
A4.052		19.8
A4.053		19.9
A4.054		20.2
A4.055		20.3
A4.056		20.5
A4.057		20.6
A4.058		20.9

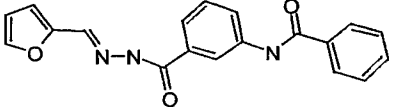
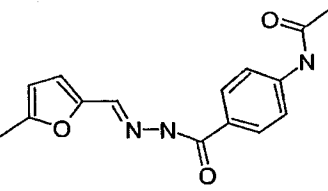
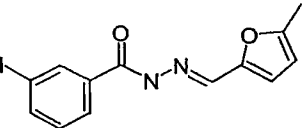
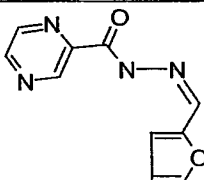
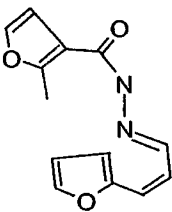
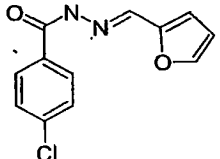
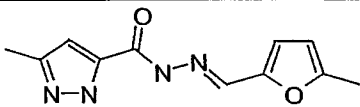
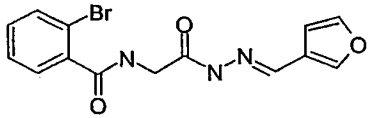
A4.059		21.0
A4.060		21.8
A4.061		22.2
A4.063		22.4
A4.064		22.4
A4.065		22.6
A4.066		22.8

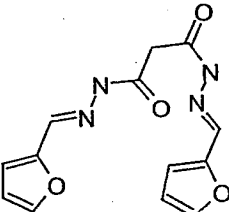
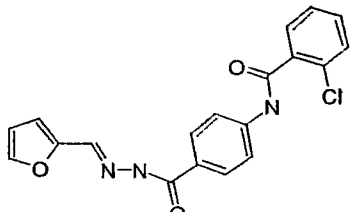
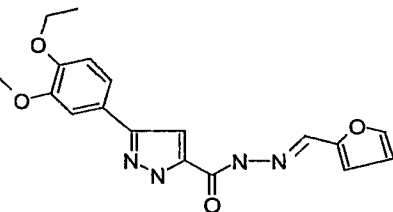
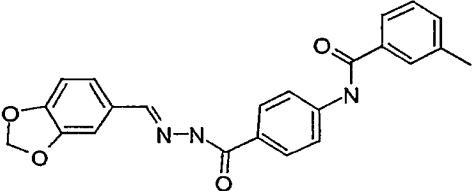
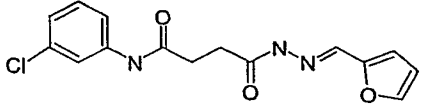
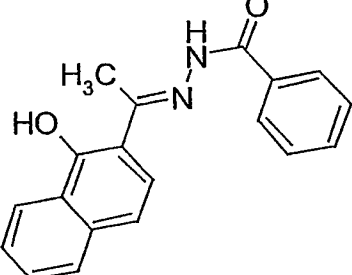
A4.067		22.8
A4.068		23.0
A4.069		23.0
A4.070		23.4
A4.071		23.4
A4.072		23.4

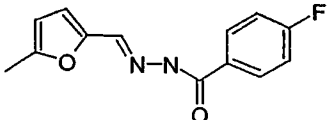
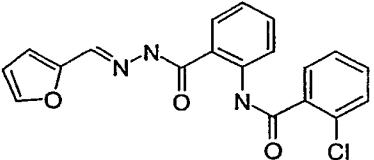
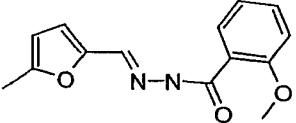
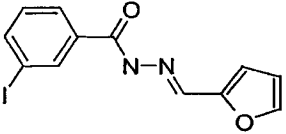
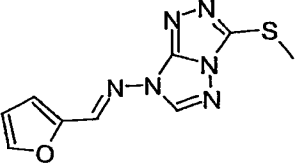
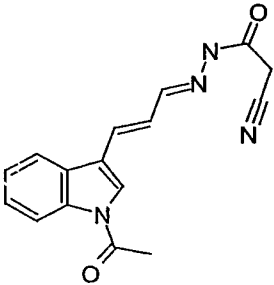
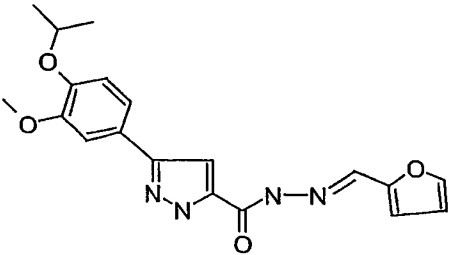
A4.073		23.6
A4.074		24.5
A4.075		24.9
A4.076		25.1
A4.077		25.1
A4.078		25.7
A4.079		25.8

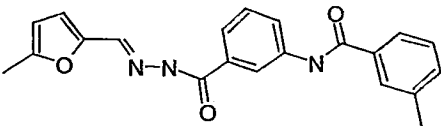
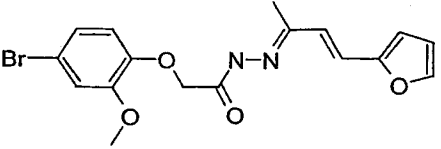
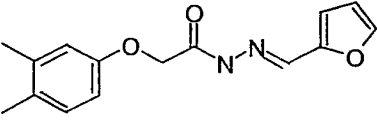
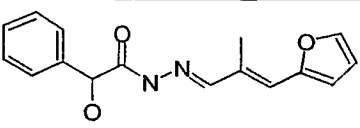
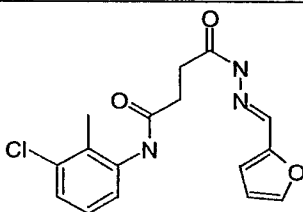
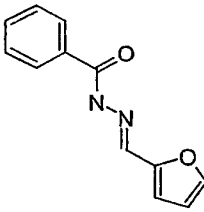
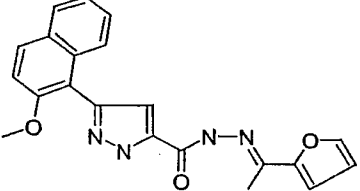
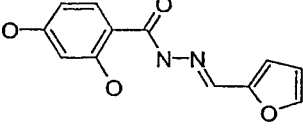
A4.080		25.9
A4.081		26.3
A4.082		26.4
A4.083		26.4
A4.084		26.7
A4.085		26.7
A4.086		27.3

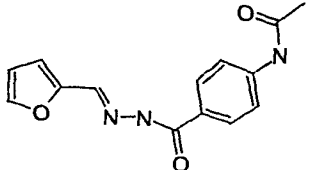
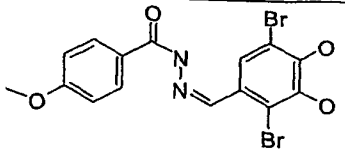
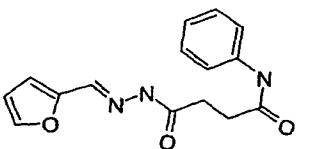
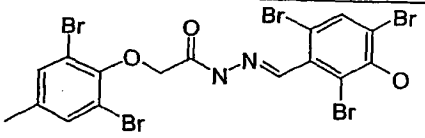
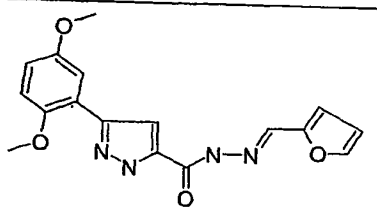
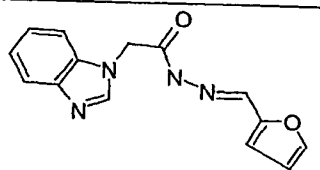
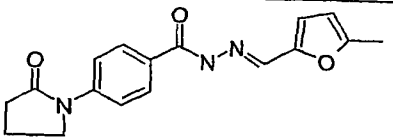
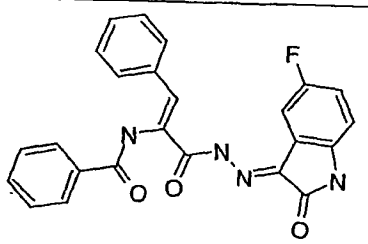
A4.087		27.4
A4.088		27.5
A4.089		27.7
A4.090		28.0
A4.091		28.5
A4.092		28.6
A4.093		29.4

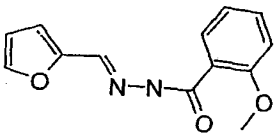
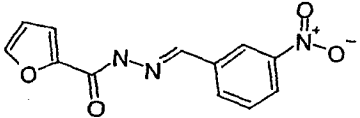
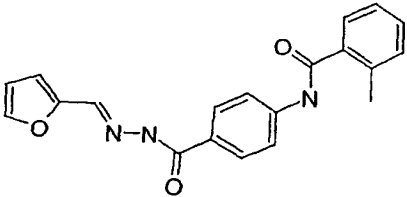
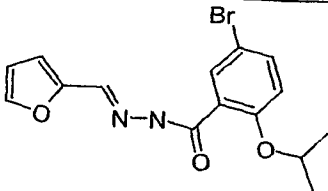
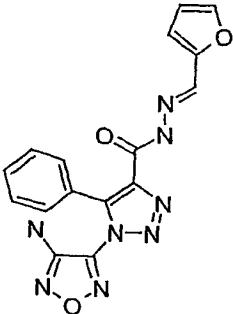
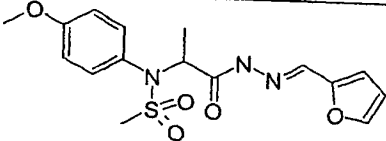
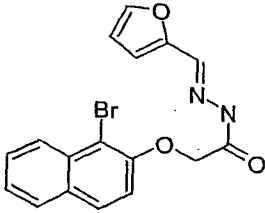
A4.094		29.5
A4.095		29.7
A4.096		30.0
A4.097		30.1
A4.098		31.0
A4.099		30.8
A4.100		31.8
A4.101		31.9

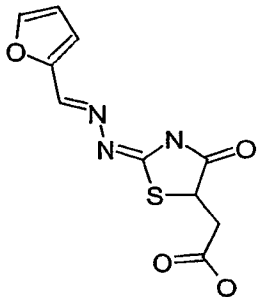
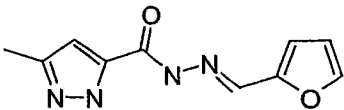
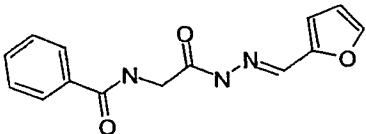
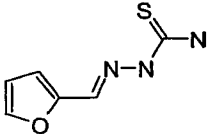
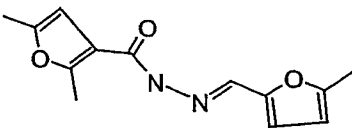
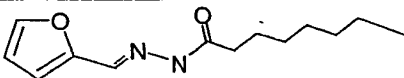
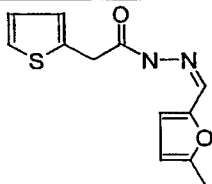
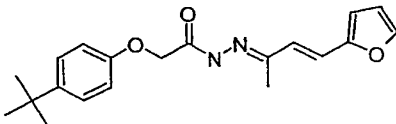
A4.102		32.4
A4.103		32.5
A4.104		33.4
A4.105		33.8*
A4.106		34.0
A4.107		34.2

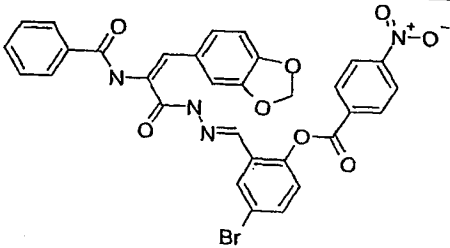
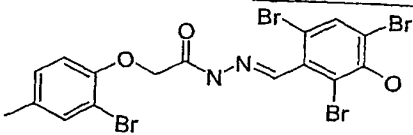
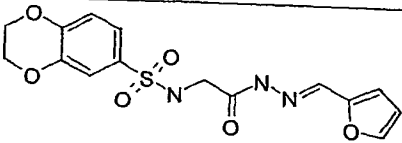
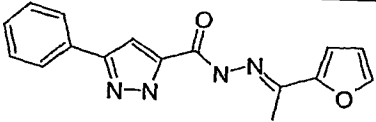
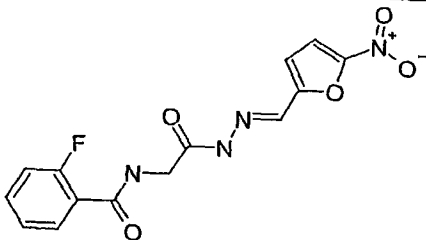
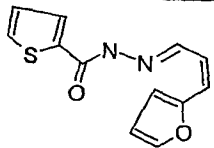
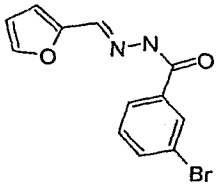
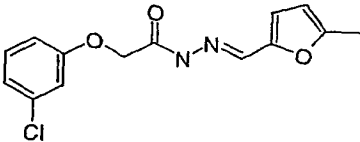
A4.108		34.4
A4.109		34.7
A4.110		34.7
A4.111		34.7
A4.112		34.7
A4.113		35.5
A4.114		36.1

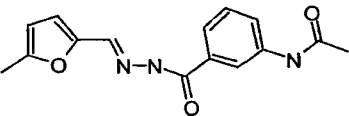
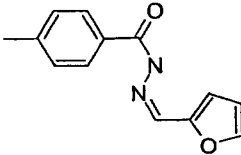
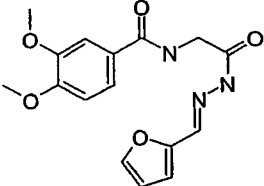
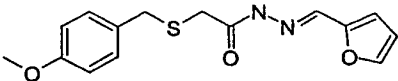
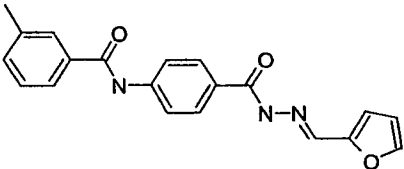
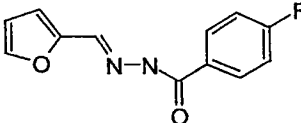
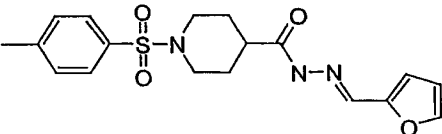
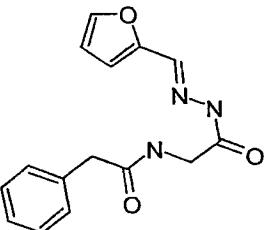
A4.115		36.2
A4.116		36.3
A4.117		36.3
A4.118		36.3
A4.119		36.6
A4.120		37.7
A4.121		38.2
A4.122		38.3

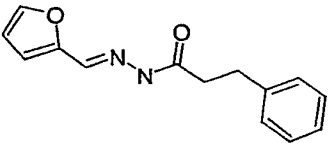
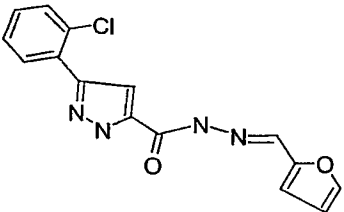
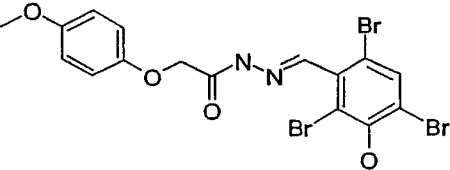
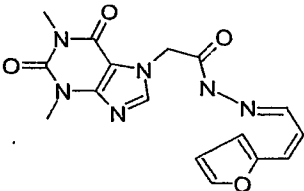
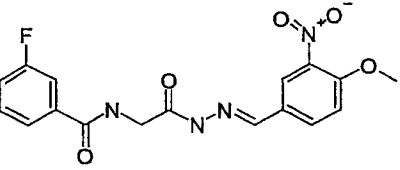
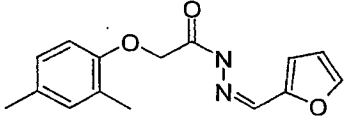
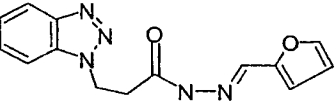
A4.123		38.4
A4.124		39.7*
A4.125		41.1
A4.126		42.2
A4.127		43.2
A4.128		43.3
A4.129		44.2
A4.130		44.2

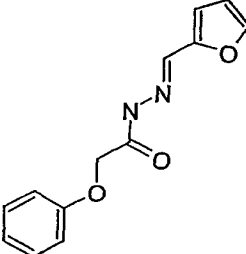
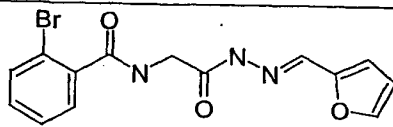
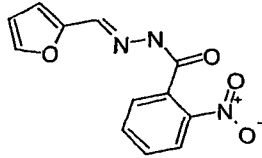
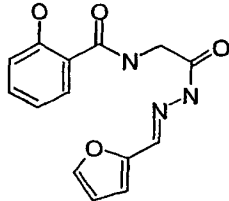
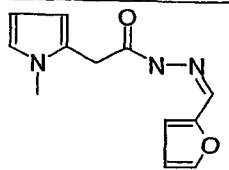
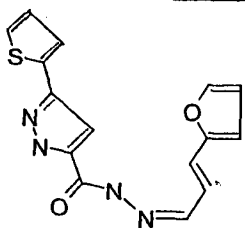
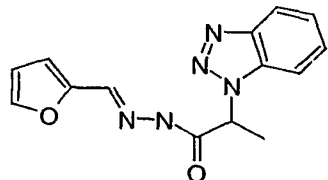
A4.131		44.7
A4.132		45.4
A4.133		45.4
A4.134		46.6
A4.135		46.6
A4.136		47.0
A4.137		47.3

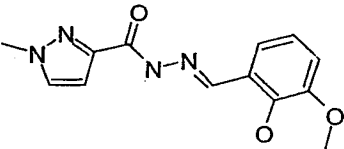
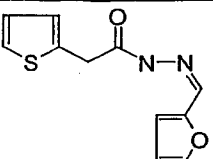
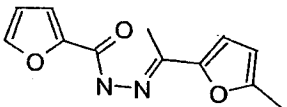
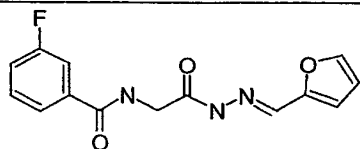
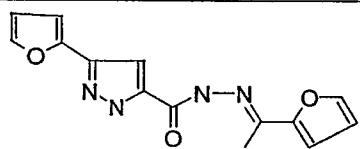
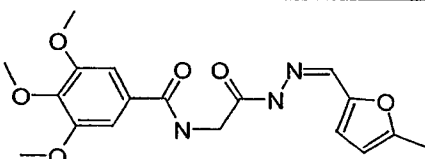
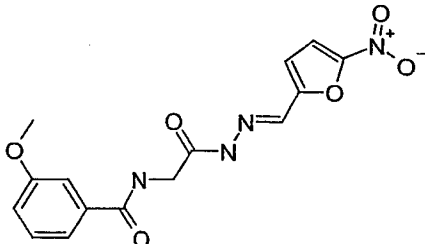
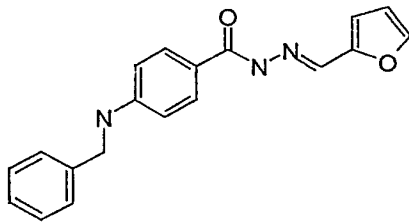
A4.138		48.1*
A4.139		48.2
A4.140		49.4*
A4.141		50.0
A4.142		50.2
A4.143		50.3
A4.144		51.1
A4.145		53.4

A4.146		54.2
A4.147		54.2*
A4.148		55.6
A4.149		58.3
A4.150		60.0
A4.151		62.7
A4.152		62.7
A4.153		62.7

A4.154		63.1*
A4.155		64.2
A4.156		64.9*
A4.157		66.0*
A4.158		67.1*
A4.159		68.9
A4.160		69.3
A4.161		73.1*

A4.162		74.7
A4.163		75.8*
A4.164		76.4*
A4.166		79.8*
A4.167		80.4*
A4.168		81.8*
A4.169		82.9

A4.170		87.5
A4.171		91.2*
A4.172		91.2
A4.173		98.8*
A4.174		112.8*
A4.175		131.9*
A4.176		146.5*

A4.177		142.2
A4.178		143.1
A4.179		152.4
A4.180		155.0*
A4.181		160.7*
A4.182		161.2*
A4.183		221.8*
A4.184		293.8*

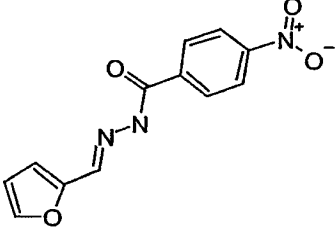
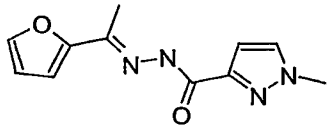
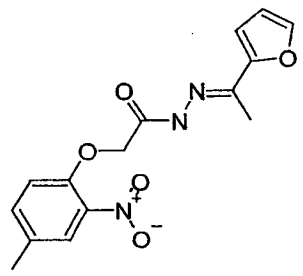
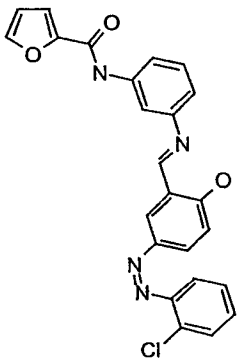
A4.185		305.2*
A4.186		322.8*
A4.187		422.4*

Table 5:

Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A5.001		3.6

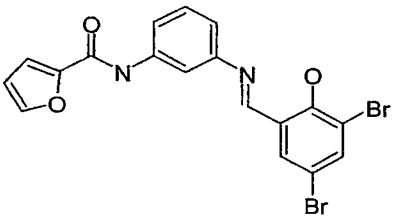
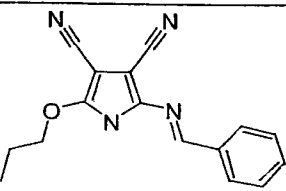
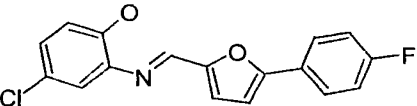
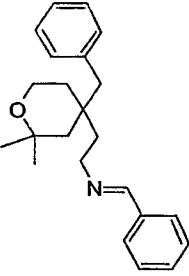
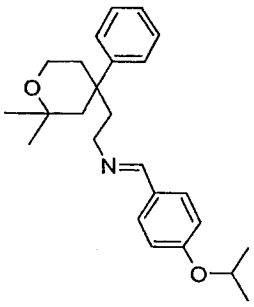
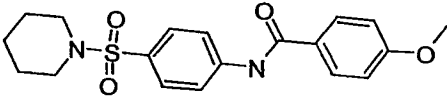
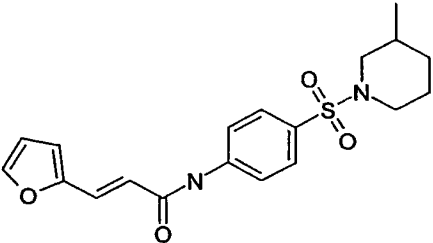
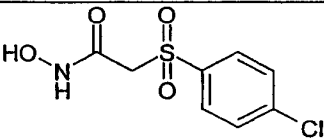
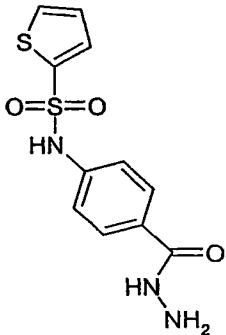
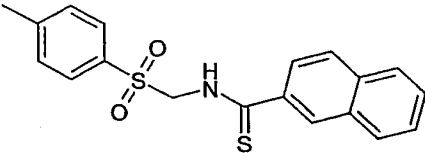
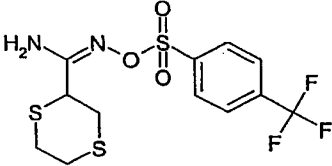
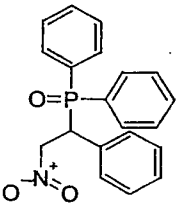
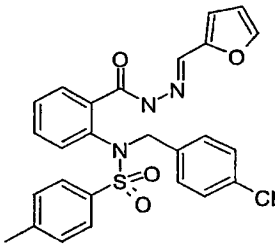
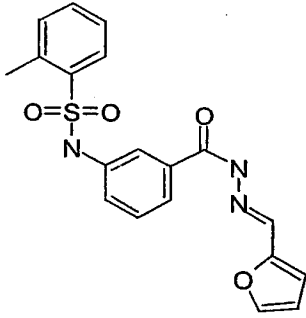
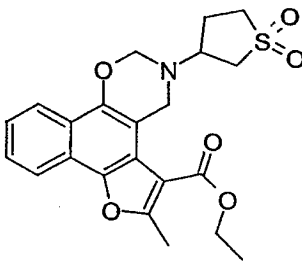
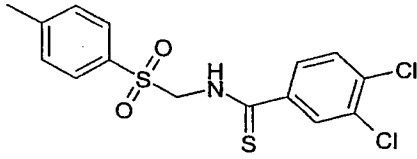
A5.003		8.2
A5.004		20.0
A5.005		77.3
A5.006		93.6
A5.007		197.4*

Table 6:

Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A6.001		8.4
A6.002		8.4
A6.003		11.5
A6.004		11.8
A6.005		11.8
A6.006		13.4

A6.007		16.3
A6.008		16.4
A6.009		19.2
A6.010		22.3
A6.011		18.0

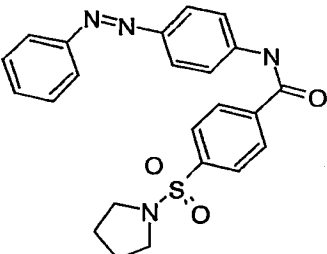
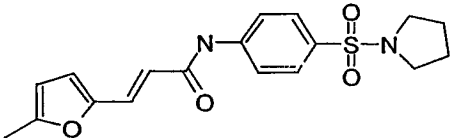
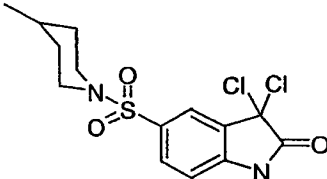
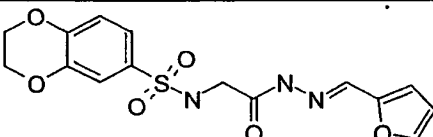
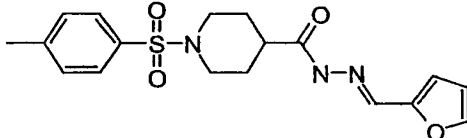
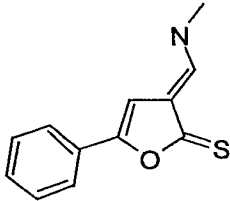
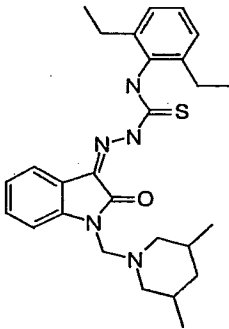
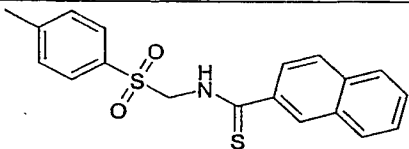
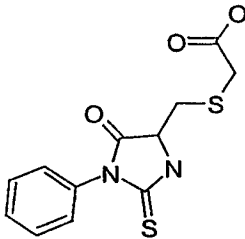
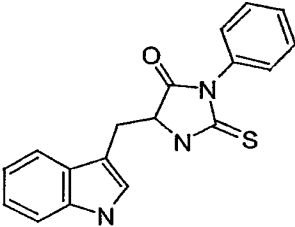
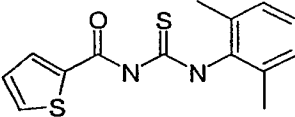
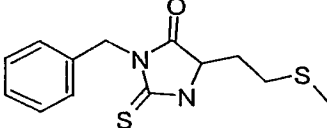
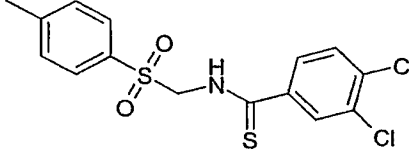
A6.012		21.6
A6.013		24.8
A6.015		37.2
A6.016		55.6
A6.017		69.3

Table 7:

Compound ID.	Structure	IC ₅₀ APN [μ M]
A7.001		6.0

A7.002		6.7
A7.004		11.8
A7.005		12.0
A7.006		12.4
A7.007		12.9
A7.008		14.1
A7.010		18.0

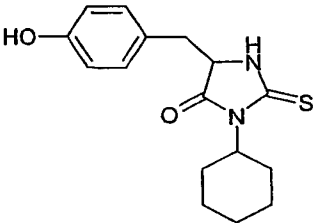
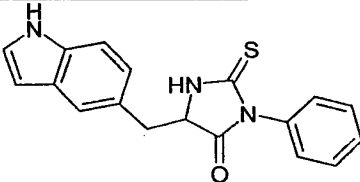
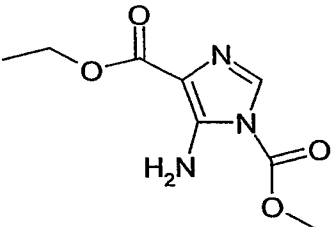
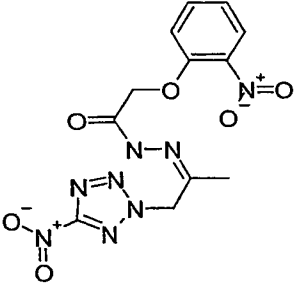
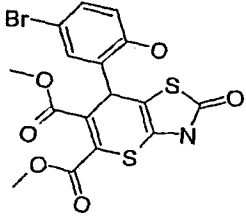
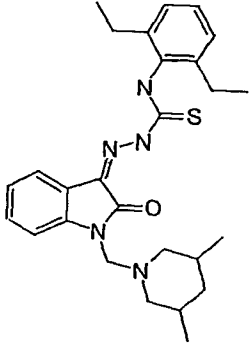
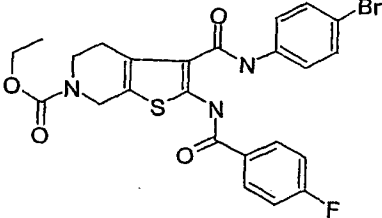
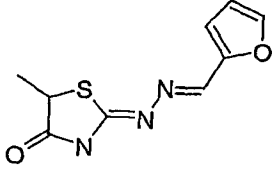
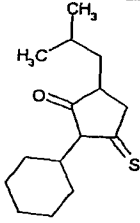
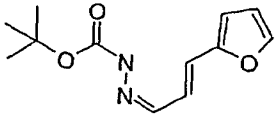
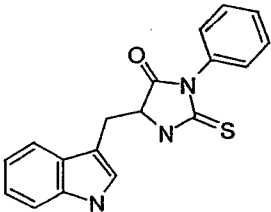
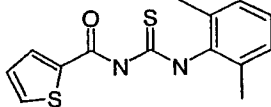
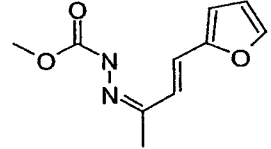
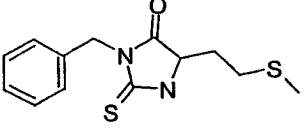
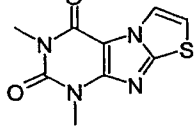
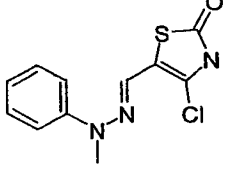
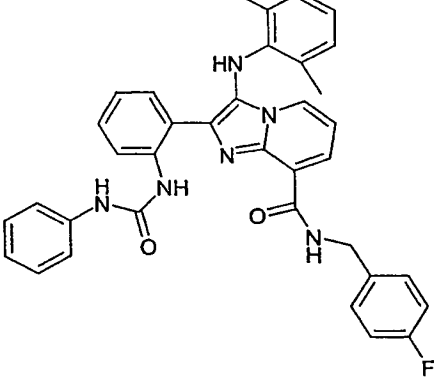
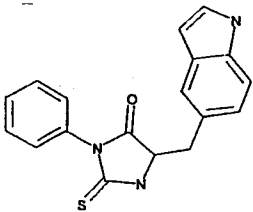
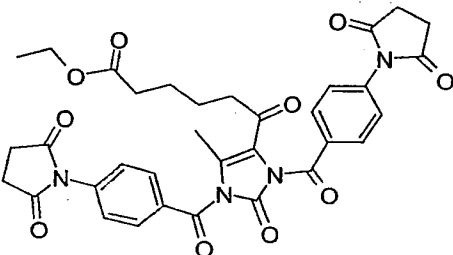
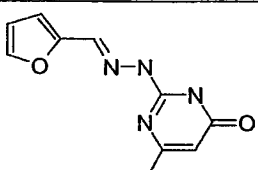
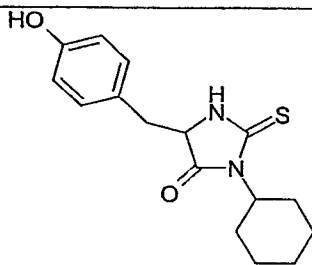
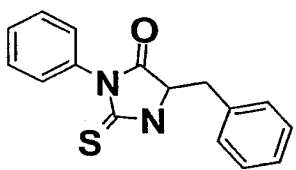
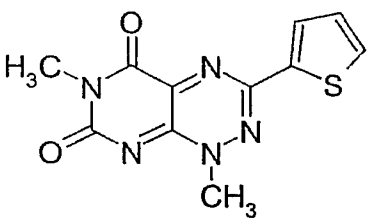
A7.011		21.3
A7.012		36.9

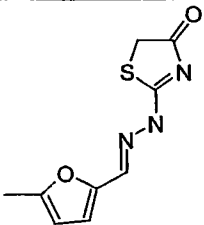
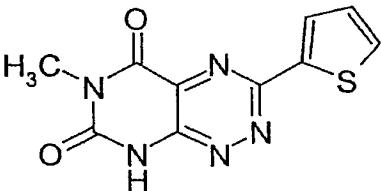
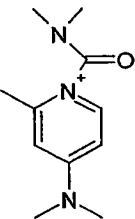
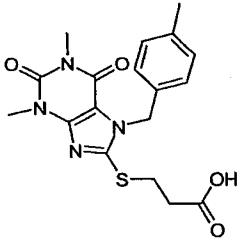
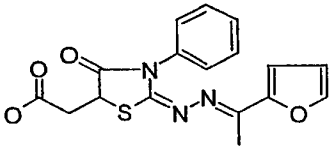
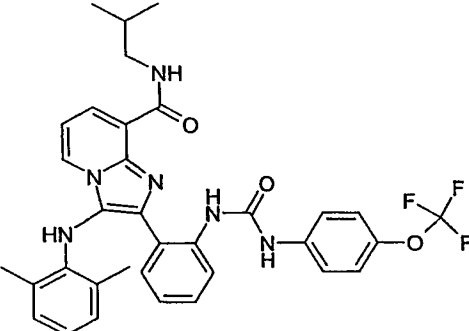
Table 8:

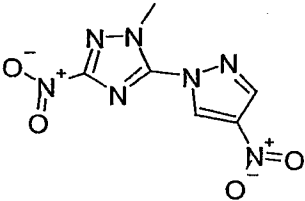
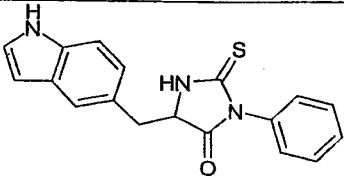
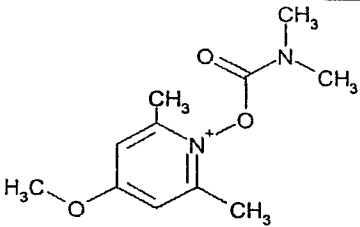
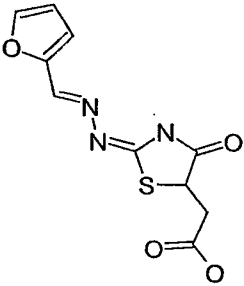
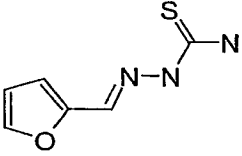
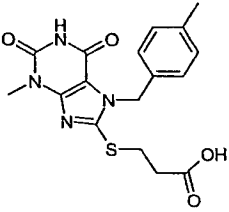
Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A8.001		0.9*
A8.002		3.4

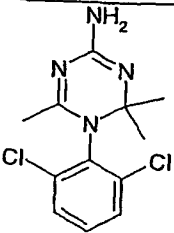
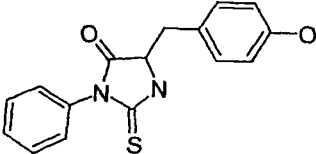
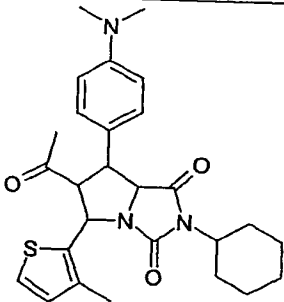
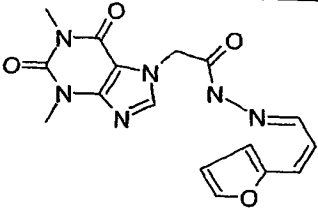
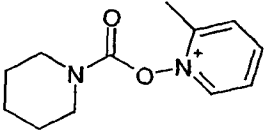
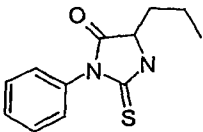
A8.003		4.7
A8.004		6.7
A8.005		7.3
A8.006		8.0
A8.007		8.0
A8.008		10.8

A8.009		12.4
A8.010		12.9
A8.011		13.5
A8.012		14.1
A8.013		14.3
A8.014		14.4
A8.015		14.9

A8.016		14.9
A8.017		15.6
A8.018		18.2
A8.019		21.3
A8.020		26.1
A8.021		25.0

A8.022		26.4
A8.023		22.6
A8.024		27.6
A8.025		28.0
A8.026		28.6
A8.027		31.4

A8.028	 <chem>Cn1nc2nc([N+](=O)[O-])nnc2n1c3cc([N+](=O)[O-])cn3</chem>	34.4
A8.029	 <chem>c1ccc(cc1)N2C(=O)NC(CS2)Cc3ccc4c(c3)c[nH]4</chem>	36.9
A8.030	 <chem>CN(C)C(=O)OC1=C(C)C(=C(C)C1)OC</chem>	42.4
A8.031	 <chem>OC(=O)CC1SC(=N1)/N=N/Cc2ccoc2</chem>	48.1*
A8.032	 <chem>NC(=S)N1C(=N1)/N=N/Cc2ccoc2</chem>	50.0
A8.033	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)NC(=O)N2C3=NC(=C(N3)SCCC(=O)O)</chem>	53.2*

A8.034	 <chem>CN1C=NC(C)(C)N1c2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	59.8
A8.035	 <chem>COc1ccc(cc1)CC2=NC(=S)N(c3ccccc3)C2=O</chem>	66.6
A8.036	 <chem>CC(=O)C1=C2C(=C(C=C2)S)N(C1=O)C(=O)N3CCCCC3C4=CC=C(N(C)C)C=C4</chem>	68.0
A8.037	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=CN(C)CC(=O)N=Nc3ccoc3</chem>	79.8*
A8.038	 <chem>CN1CCCCC1C(=O)ONc2ccccc2</chem>	96.7*
A8.040	 <chem>CCCN1C=NC(=S)N1c2ccccc2</chem>	154.4*

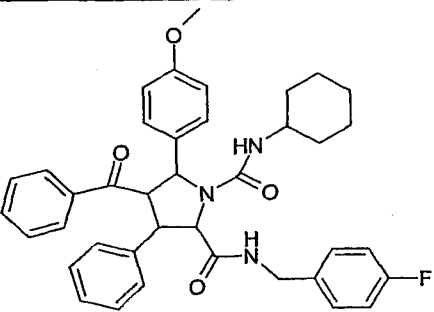
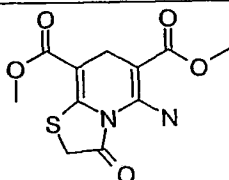
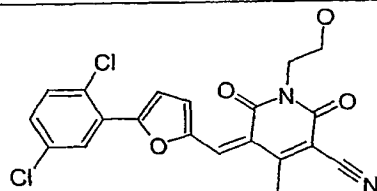
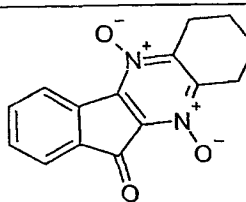
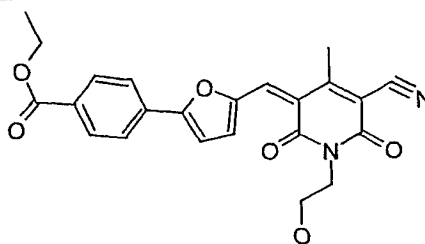
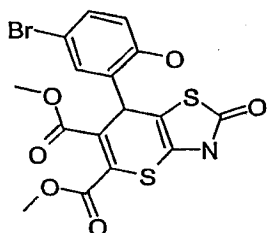
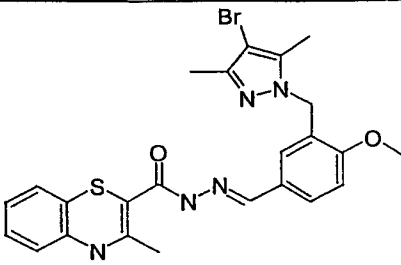
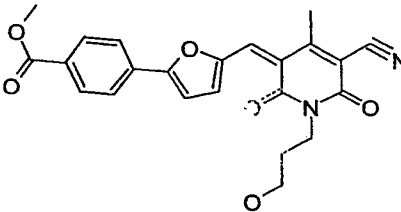
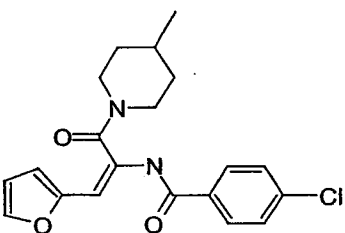
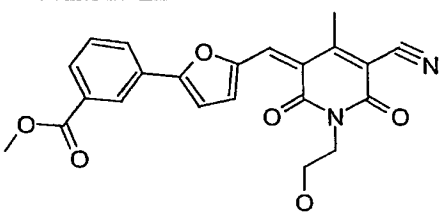
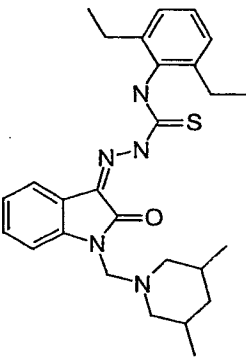
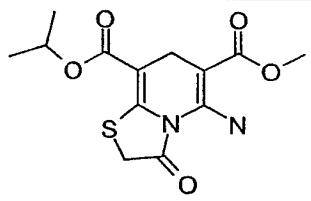
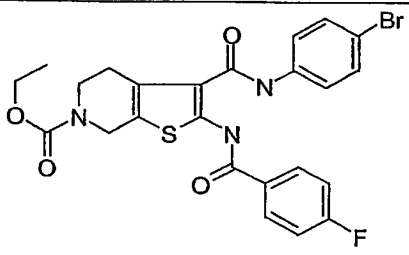
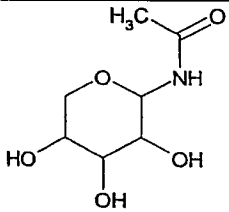
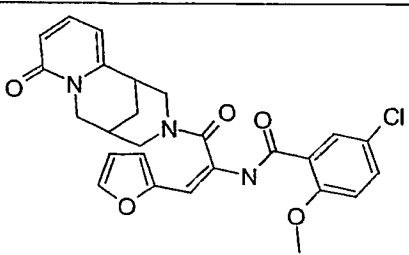
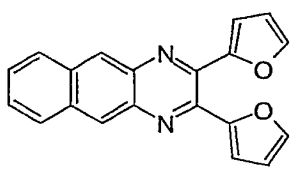
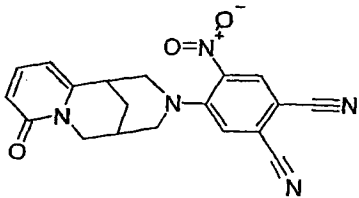
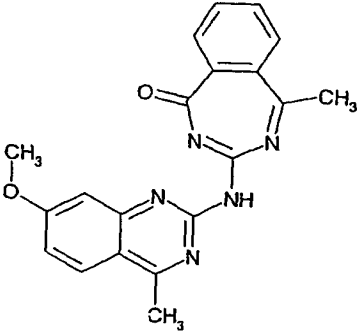
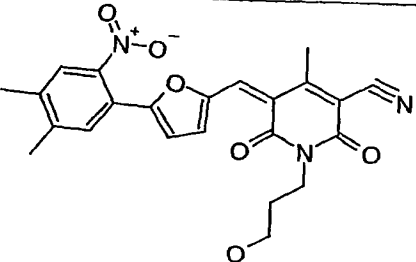
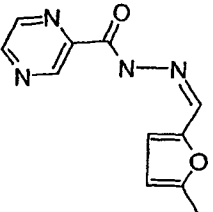
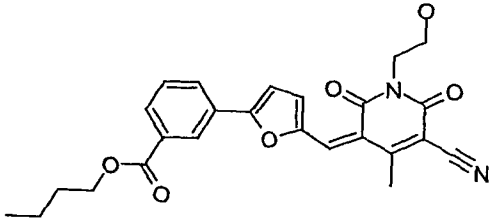
A8.041		231.1*
--------	--	--------

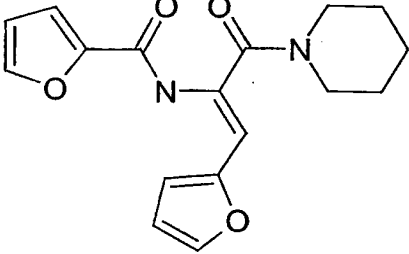
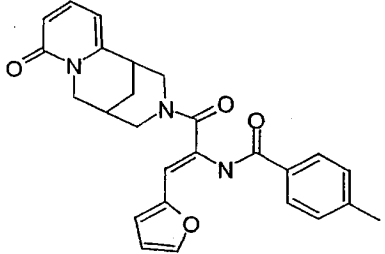
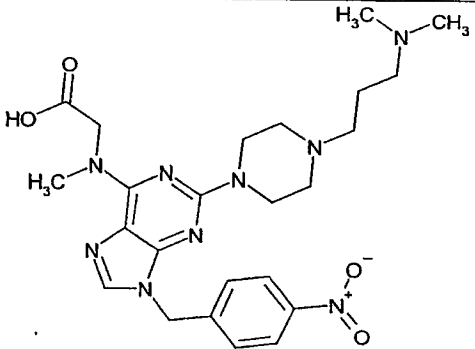
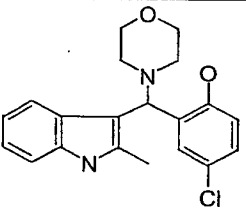
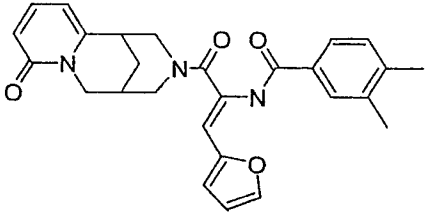
Table 9:

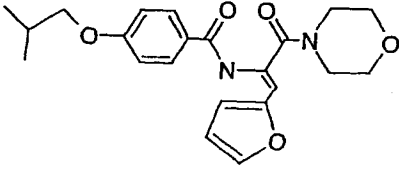
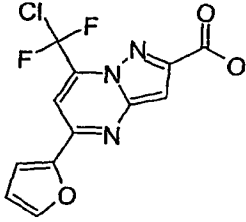
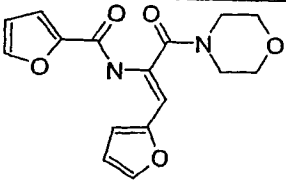
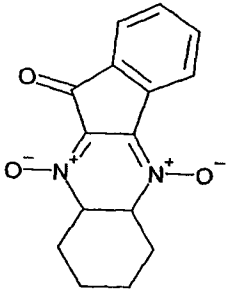
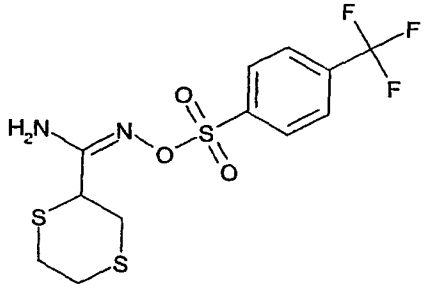
	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A9.001		'very high active', beyond measure
A9.002		1.2*
A9.003		2.0*
A9.005		2.7*

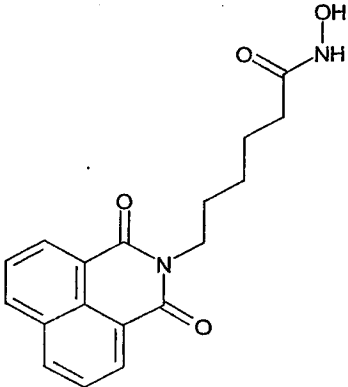
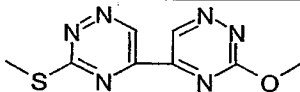
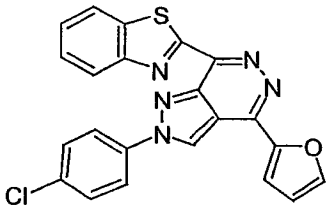
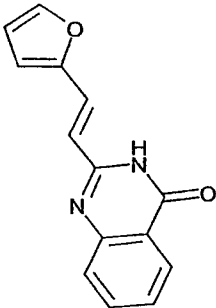
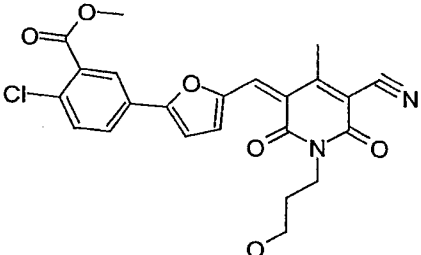
A9.006	 <chem>COC(=O)C1=C(C(=C2C(=C1)SC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)Br)C(=O)OC)C</chem>	4.7
A9.007	 <chem>COC(=O)C1=C(C(=C2C(=C1)SC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)Br)C(=O)OC)C</chem>	4.8
A9.008	 <chem>COC(=O)C1=C(C(=C2C(=C1)SC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)Br)C(=O)OC)C</chem>	5.0
A9.009	 <chem>COC(=O)C1=C(C(=C2C(=C1)SC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)Br)C(=O)OC)C</chem>	6.2
A9.010	 <chem>COC(=O)C1=C(C(=C2C(=C1)SC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)Br)C(=O)OC)C</chem>	6.3

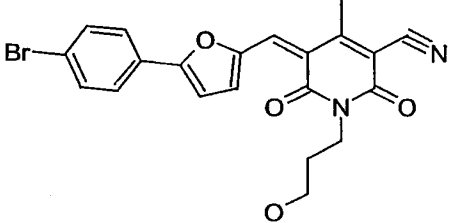
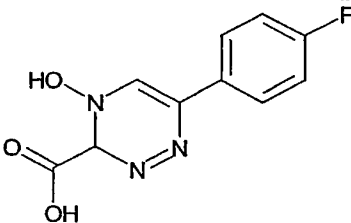
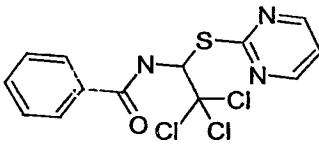
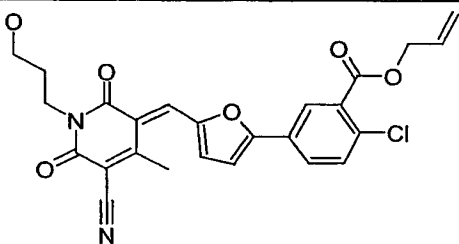
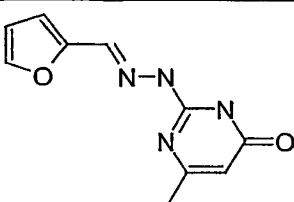
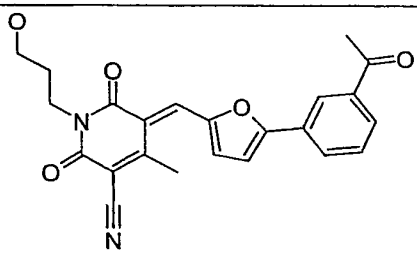
A9.011		6.7
A9.012		5.9
A9.013		7.3
A9.014		7.3
A9.015		8.1
A9.016		8.9

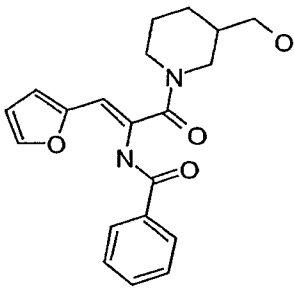
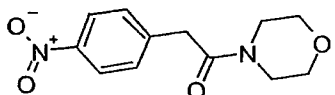
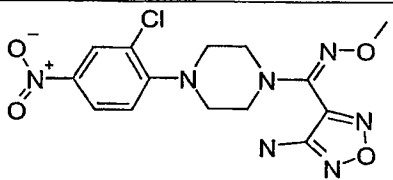
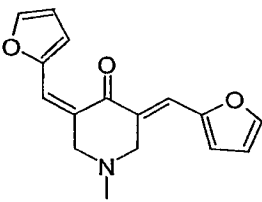
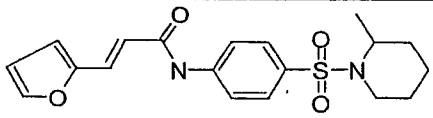
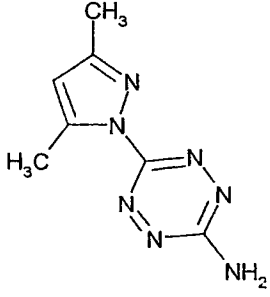
A9.017		8.9
A9.018		8.9
A9.019		9.7
A9.020		9.8
A9.021		10.2*

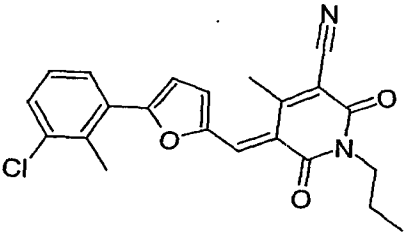
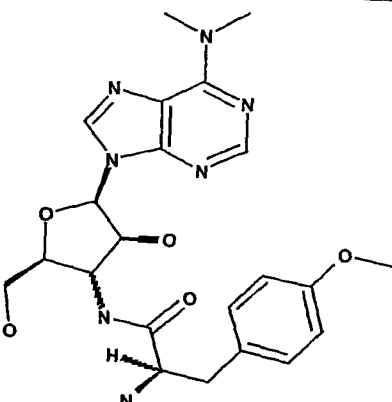
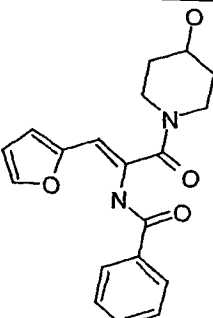
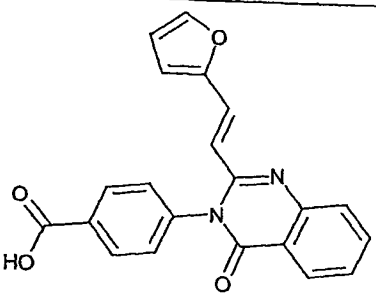
A9.022		10.6
A9.023		11.0
A9.024		11.8
A9.025		11.7
A9.026		11.8

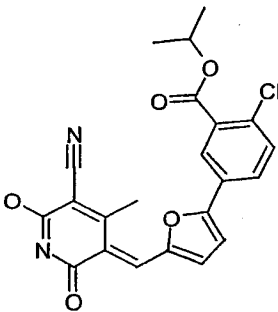
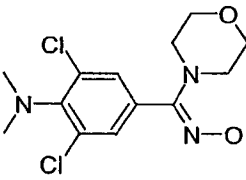
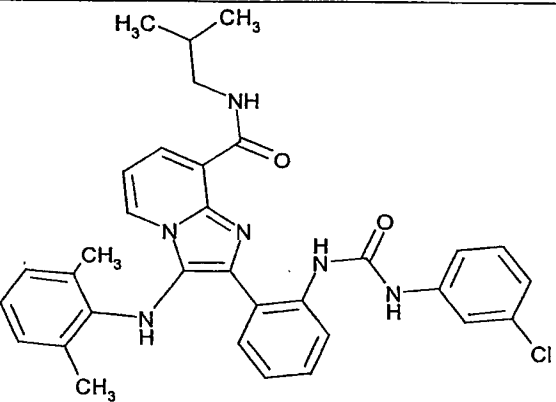
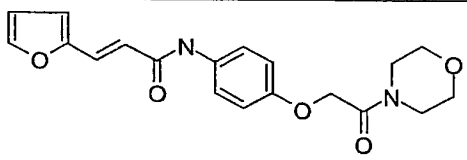
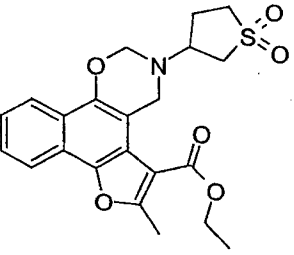
A9.027		13.1
A9.028		13.2
A9.029		13.5
A9.030		13.7
A9.031		13.4

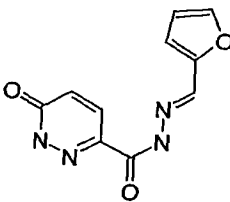
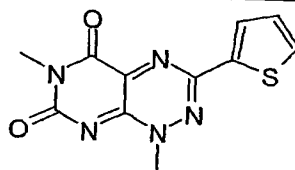
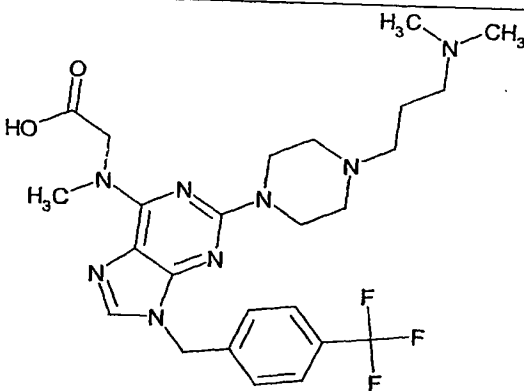
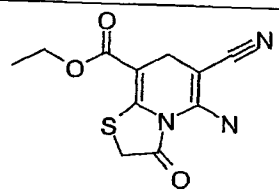
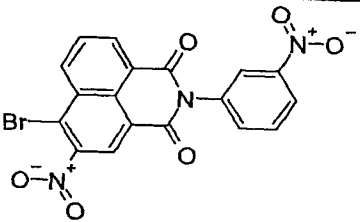
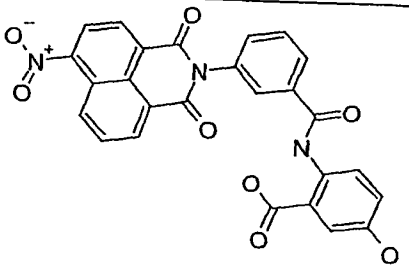
A9.032	 <chem>O=C1C(=O)c2ccccc2N(C1CCCC(=O)ON)C3=CC=CC=C3</chem>	14.1
A9.033	 <chem>CSC1=NC=NC2=C1N=CN2OC</chem>	14.3
A9.034	 <chem>Clc1ccc(cc1)n2c3ccccc3n(c2)c4ccoc4</chem>	14.3
A9.035	 <chem>O=C1NC(=C2C=CC=CC2N1)C=C3C=CC=CO3</chem>	14.6
A9.036	 <chem>COC(=O)c1cc(Cl)ccc1Oc2ccoc2C=C3C(=O)N(CCCOC)C(=O)C3#N</chem>	15.2

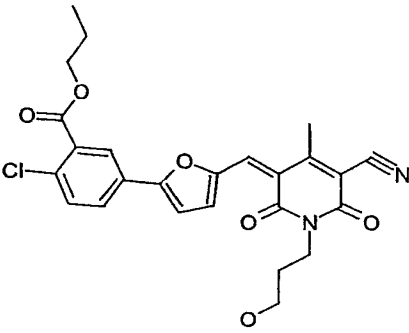
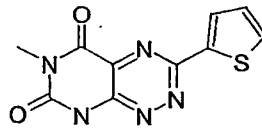
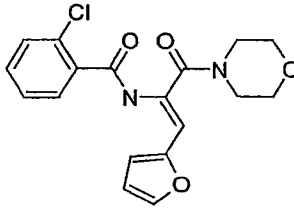
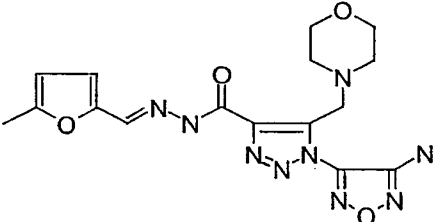
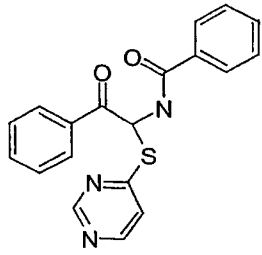
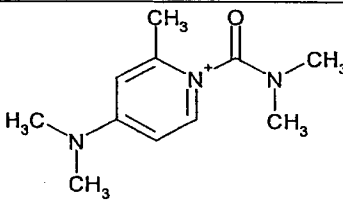
A9.037		16.0
A9.038		17.1
A9.039		17.9
A9.040		18.1
A9.041		18.2
A9.042		18.2

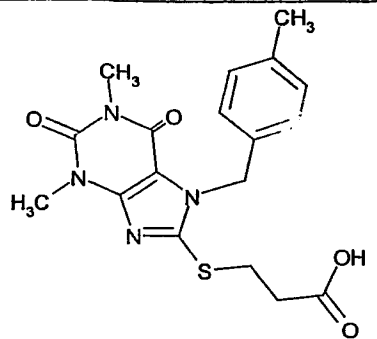
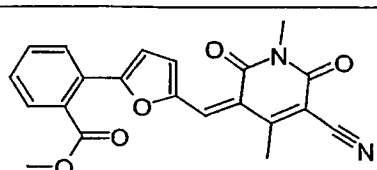
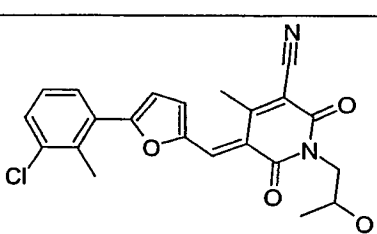
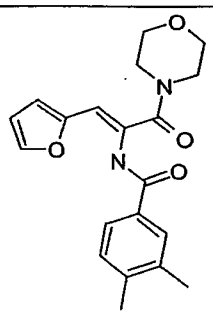
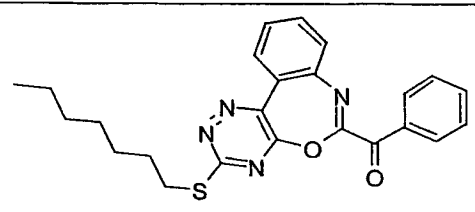
A9.043		19.0
A9.044		19.1
A9.045		19.2
A9.046		19.2
A9.047		19.9
A9.048		20.3

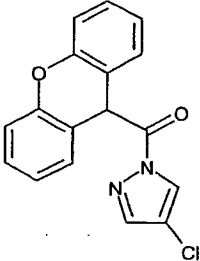
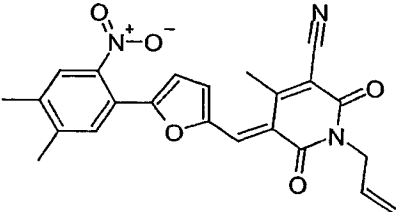
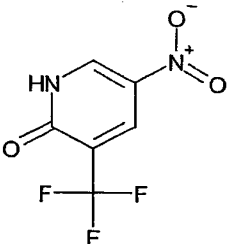
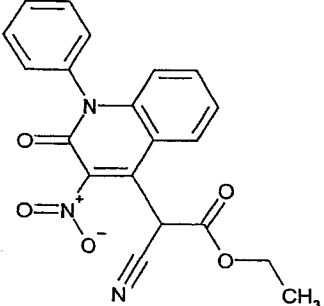
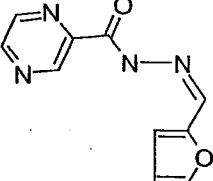
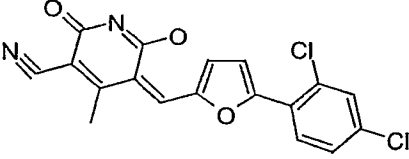
A9.049	 <p>Chemical structure of a pyridine derivative. It features a pyridine ring with a chlorine atom at the 3-position and a cyano group at the 4-position. The pyridine ring is connected via a double bond to a pyrazole ring, which is further connected to a pyridine ring with a cyano group at the 4-position.</p>	20.8
A9.050	 <p>Chemical structure of a complex molecule. It features a pyrazole ring connected to a pyridine ring, which is further connected to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a methoxy group at the 4-position. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring with a cyano group at the 4-position.</p>	20.9
A9.051	 <p>Chemical structure of a molecule. It features a pyrazole ring connected to a pyridine ring, which is further connected to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a methoxy group at the 4-position. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring with a cyano group at the 4-position.</p>	21.1
A9.052	 <p>Chemical structure of a molecule. It features a pyrazole ring connected to a pyridine ring, which is further connected to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a methoxy group at the 4-position. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring with a cyano group at the 4-position.</p>	21.2

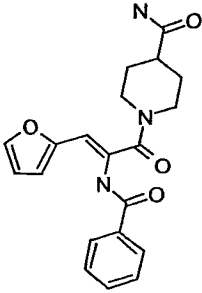
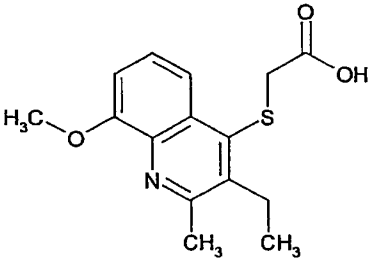
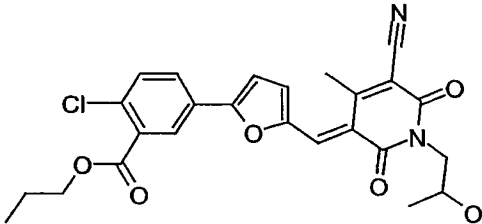
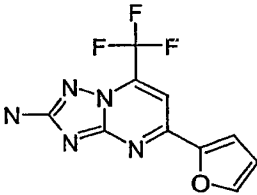
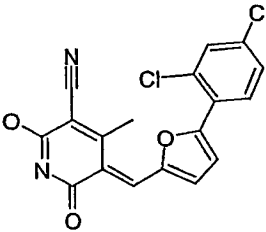
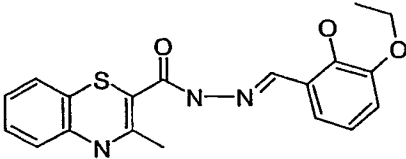
A9.053		21.3
A9.054		21.4
A9.055		21.6
A9.056		21.9
A9.057		22.3

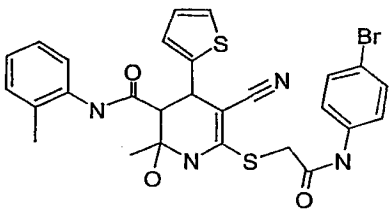
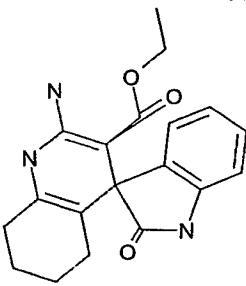
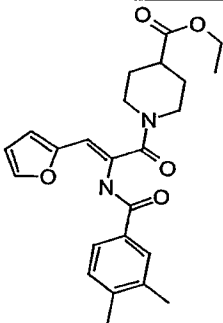
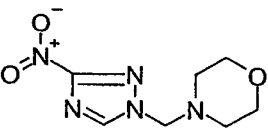
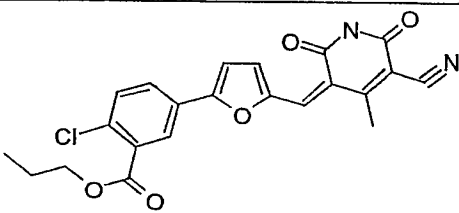
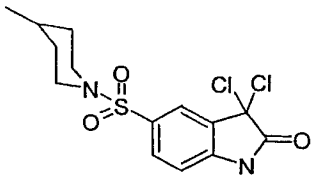
A9.058	 <chem>O=C1N=CN=C(C1=O)N=N/C=C/c2ccoc2</chem>	22.4
A9.059	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C(=O)N2C3=NC=CC=C3S</chem>	25.0
A9.060	 <chem>CC(C)N(C)CCN1CCN(C1C2=NC3=C(N2)N=CN3C(C(=O)O)N(C)C)Cc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>	23.0
A9.061	 <chem>CCOC(=O)C1=CC(=NC(=S1)C(=O)N)C#N</chem>	23.1
A9.062	 <chem>[O-][N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)c3cc(Br)ccc3C2=O</chem>	23.3
A9.063	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)N(C(=O)c2ccc(cc2)C(=O)N3C(=O)c4cc([N+](=O)[O-])ccc4C3=O)C5=CC6=CC=CC=C6C(=O)N5C7=CC=CC=C7C(=O)N8C(=O)c9cc([N+](=O)[O-])ccc9C8=O</chem>	23.6

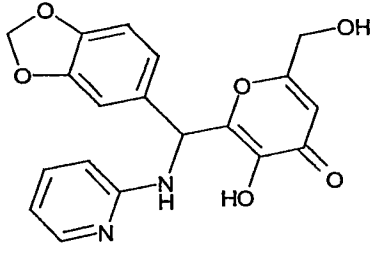
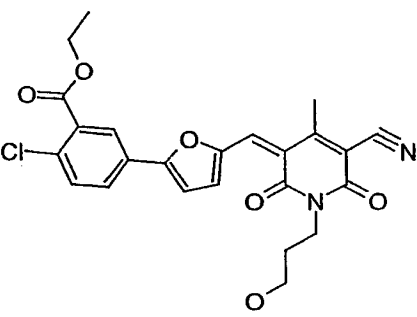
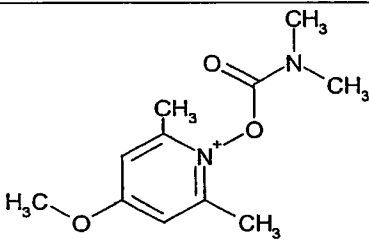
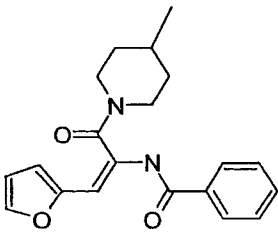
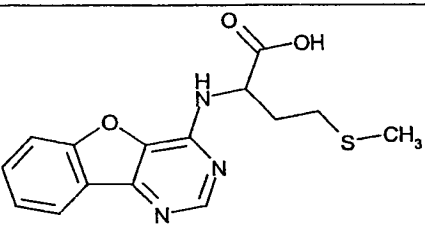
A9.064		23.8
A9.065		22.6
A9.066		25.5
A9.067		26.7
A9.068		26.9
A9.069		27.6

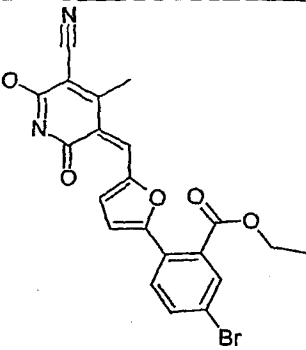
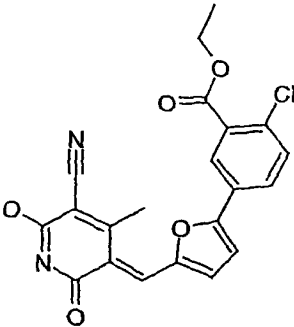
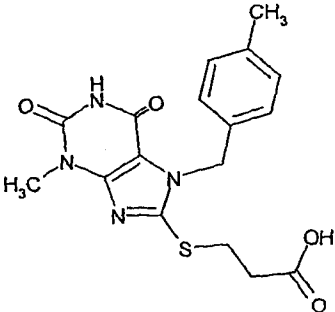
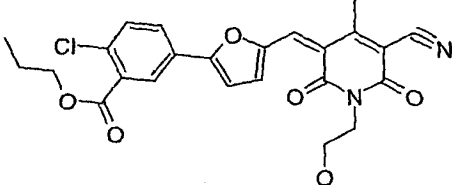
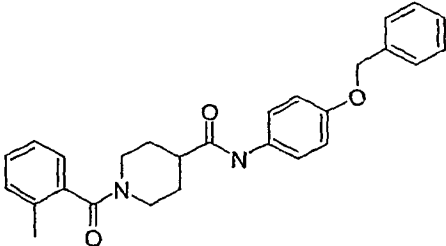
A9.070		28.0
A9.0671		28.1
A9.072		28.6
A9.073		28.8
A9.074		28.9

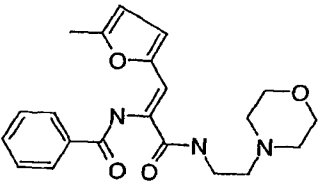
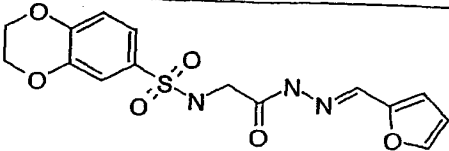
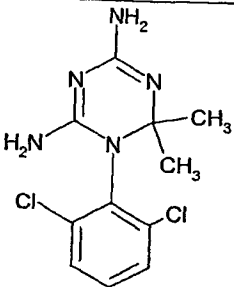
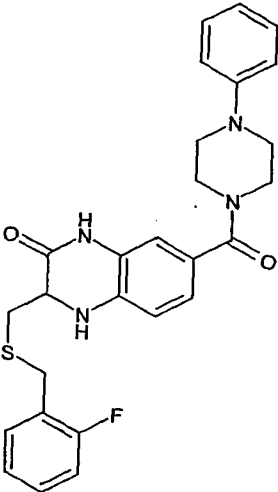
A9.075	 <chem>Clc1ccn(C1C2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C31)c(=O)c4ccccc4</chem>	29.1
A9.076	 <chem>CC1=C(C#N)C(=O)N(CC=C)C1=CC=C2C(=C1)OC(C=C2)C3=CC(=CC=C3)[N+](=O)[O-]</chem>	29.3
A9.077	 <chem>[O-][N+]([O-])c1cc(C(F)(F)F)c(=O)[nH]1</chem>	29.9
A9.078	 <chem>CCOC(=O)C(C#N)C1=C(C(=O)N1Cc2ccccc2)C(=O)N1C(=O)C(=C1)[N+](=O)[O-]</chem>	30.0
A9.079	 <chem>O=C1N=CN=C1N=NC2=CC=CC=C2O2</chem>	30.1
A9.080	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1-c1ccoc1-c1cc(C#N)c2nc(=O)[nH]21</chem>	30.3

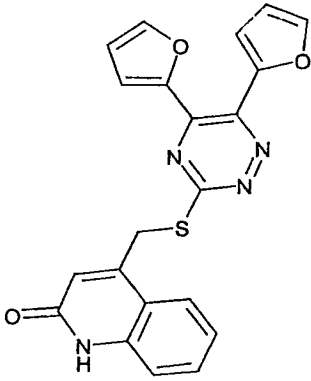
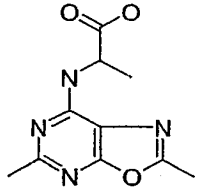
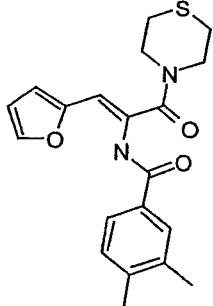
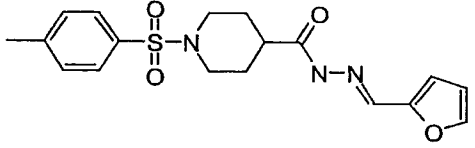
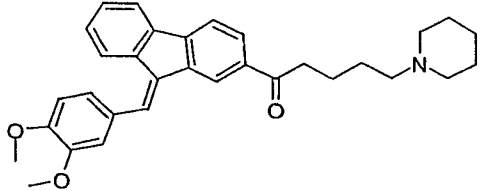
A9.081		30.5
A9.082		31.1
A9.083		32.0
A9.084		32.1
A9.085		32.4
A9.086		33.2

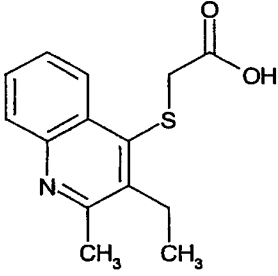
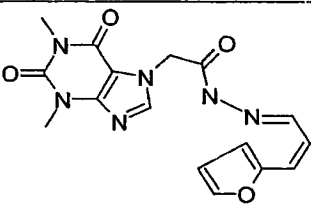
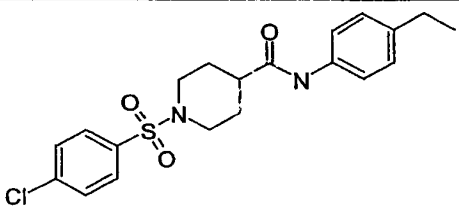
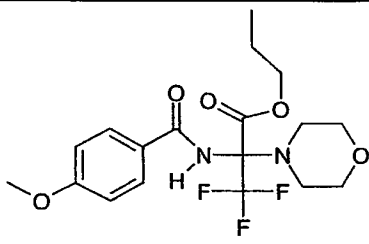
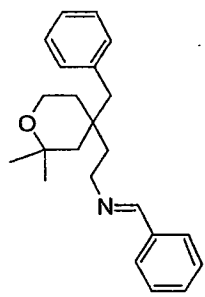
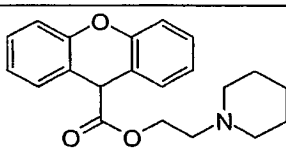
A9.087		33.9
A9.088		33.6
A9.089		34.5
A9.090		36.8
A9.091		36.8
A9.092		37.2

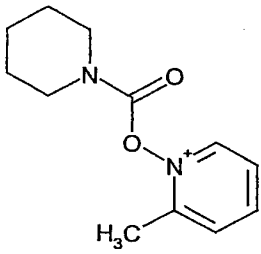
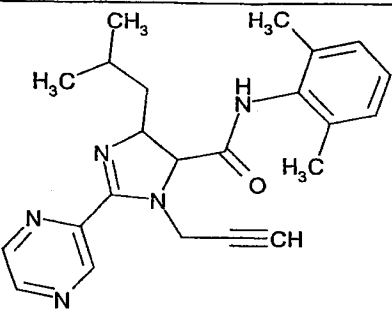
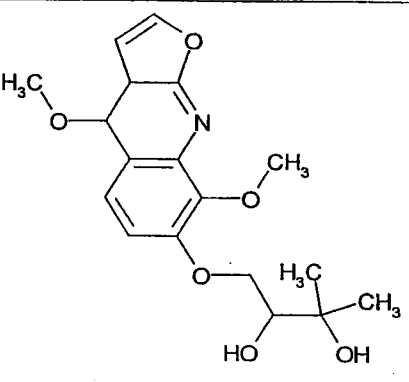
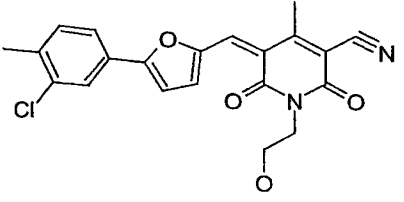
A9.093		37.3
A9.094		41.0
A9.095		42.4
A9.096		45.0
A9.097		48.4

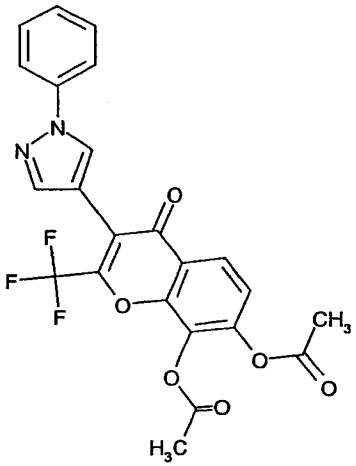
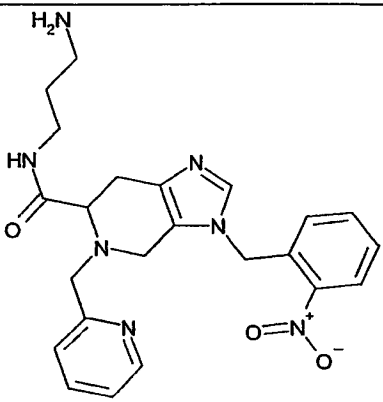
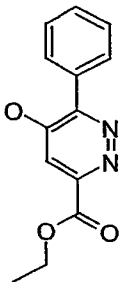
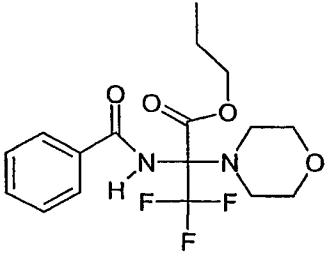
A9.098		49.9
A9.099		52.1
A9.100		53.2*
A9.101		54.0
A9.102		54.0

A9.103		55.0*
A9.104		55.6
A9.105		59.8
A9.106		61.5

A9.107		65.1*
A9.108		65.8
A9.109		68.9
A9.110		69.3
A9.111		74.6

A9.112	 <chem>CC1=C(C)N=C(C2=CC=CC=C2SCC(=O)O)C=C1</chem>	77.4
A9.113	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=CC(=O)NCC(=O)N3C=CC=C4C(=C3)OCO4</chem>	79.8*
A9.114	 <chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCN(CC2)C(=O)Nc3ccc(cc3)CC</chem>	80.4*
A9.115	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2C(F)(F)F(C2=O)C(=O)N3C=CC=C4C(=C3)OCO4</chem>	90.2
A9.116	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2C(F)(F)F(C2=O)C(=O)N3C=CC=C4C(=C3)OCO4</chem>	93.6
A9.117	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2C(F)(F)F(C2=O)C(=O)N3C=CC=C4C(=C3)OCO4</chem>	94.8*

A9.118		96.7*
A9.119		102.6*
A9.120		117.3*
A9.121		125.4

A9.122		133.7*
A9.123		138.4
A9.124		142.9
A9.125		186.0*

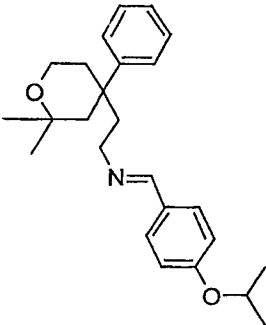
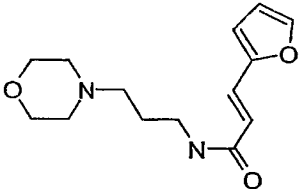
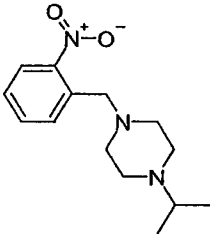
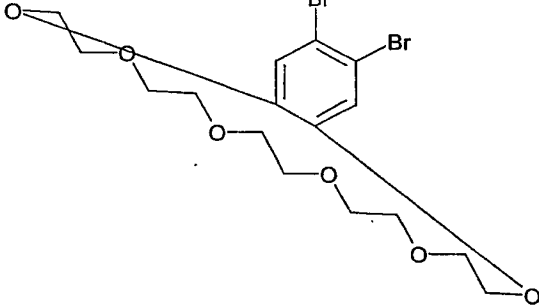
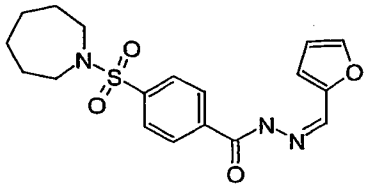
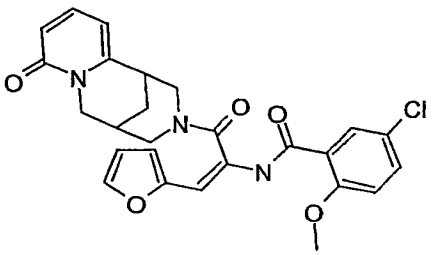
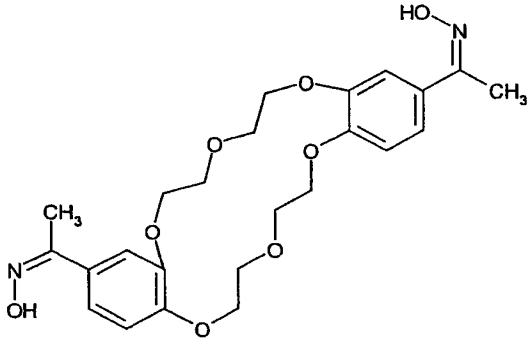
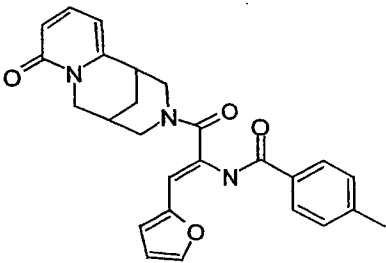
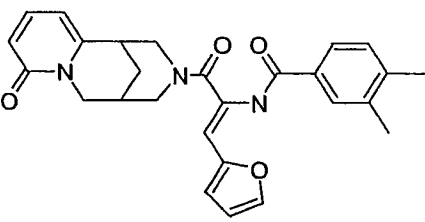
A9.126		197.4*
A9.127		208.5*
A9.128		252.2*

Table 10:

Compound ID.	Structure	IC50 _{APN} [μ M]
A10.001		0.7

A10.002		8.0
A10.003		8.1
A10.004		8.6
A10.005		11.0
A10.006		11.8

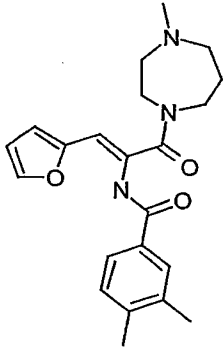
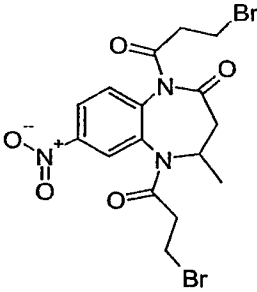
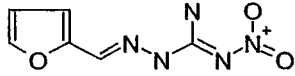
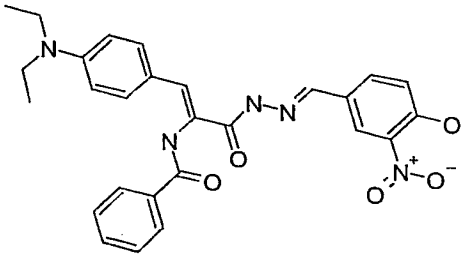
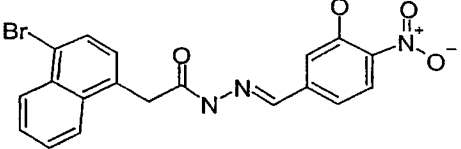
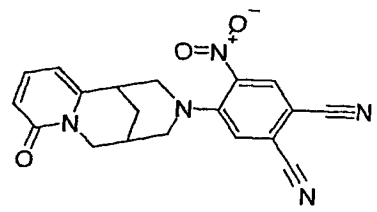
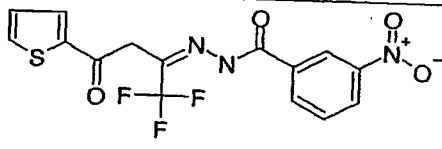
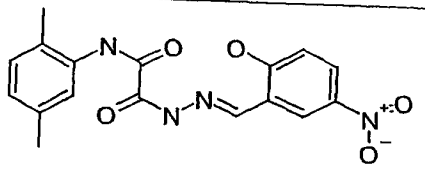
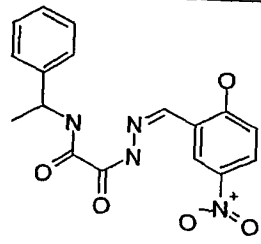
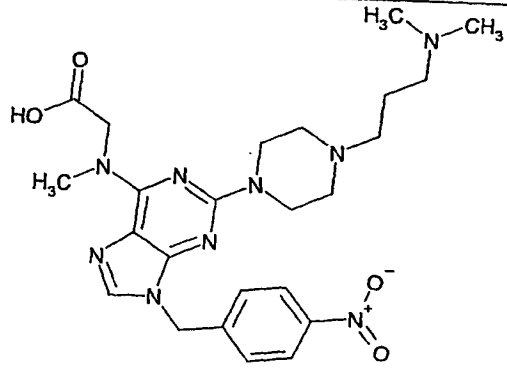
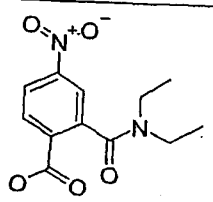
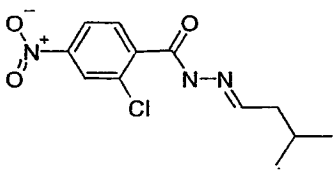
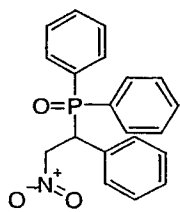
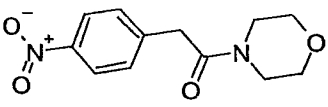
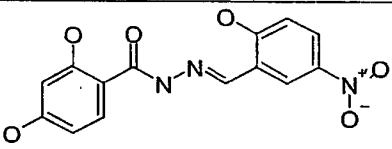
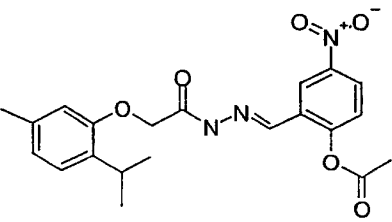
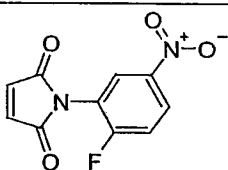
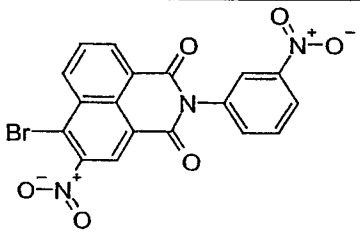
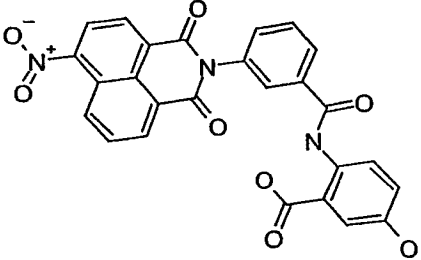
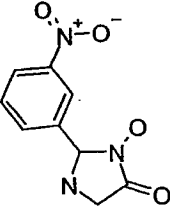
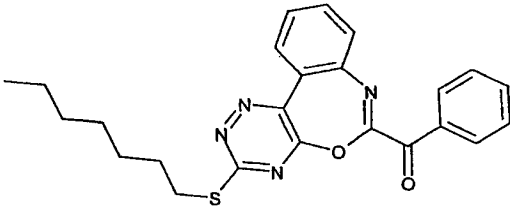
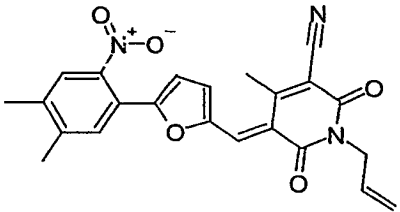
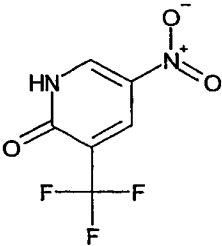
A10.007		32.1
A10.008		99.8*

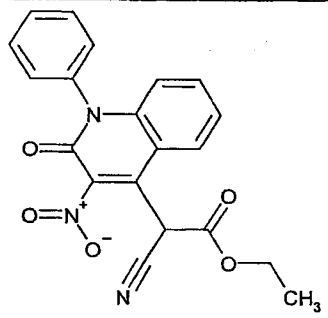
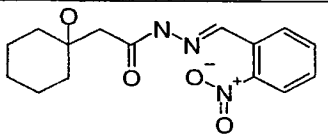
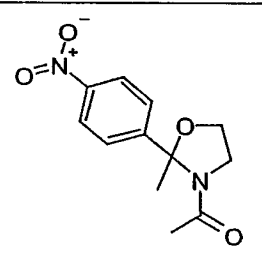
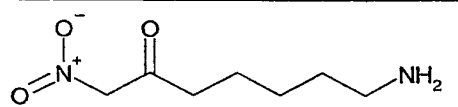
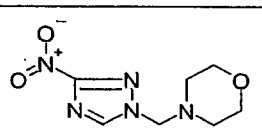
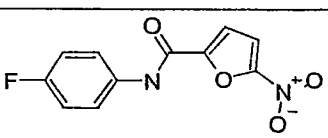
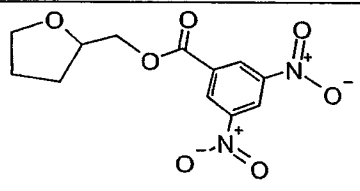
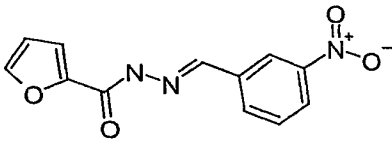
Table 11:

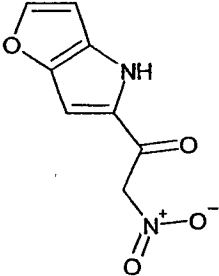
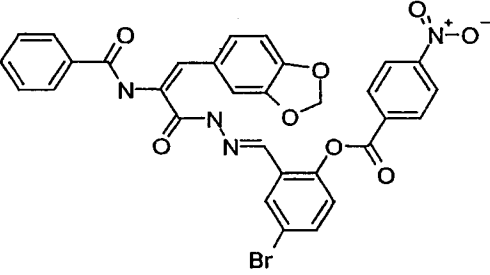
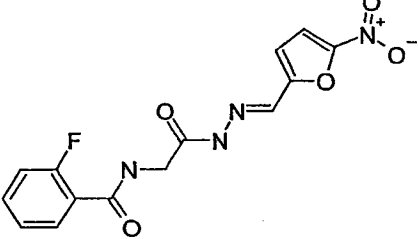
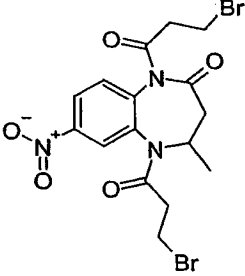
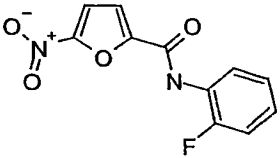
Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A11.001		7.6
A11.002		7.6
A11.003		7.0

A11.004		8.9
A11.005		10.7
A11.006		10.8
A11.007		11.4
A11.008		11.8
A11.009		12.1

A11.010		15.6
A11.011		16.3
A11.012		19.1
A11.013		20.2
A11.014		20.3
A11.015		20.8
A11.016		23.3

A11.017		23.6
A11.018		26.4
A11.019		28.9
A11.020		29.3
A11.021		29.9

A11.022		30.0
A11.023		31.1
A11.024		32.8
A11.025		33.2
A11.026		36.8
A11.027		37.4
A11.028		39.3
A11.029		45.4

A11.030	 <chem>O=C(Nc1ccc2occc2c1)CC[N+](=O)[O-]</chem>	49.5
A11.031	 <chem>O=C(Nc1ccc2c(c1)nc3cc(Br)ccc3o2)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)Nc5ccc(cc5)[N+](=O)[O-]</chem>	54.2
A11.032	 <chem>O=C(Nc1ccccc1F)CC(=O)N/N=C/c2cc([N+](=O)[O-])oc2</chem>	60.0
A11.033	 <chem>BrCC(=O)N1C(=O)C2=CC(=CC=C2C1=CC=C2[N+](=O)[O-])C(=O)N(C)C(=O)CCBr</chem>	99.8*
A11.034	 <chem>O=C(Nc1ccccc1F)c2cc([N+](=O)[O-])oc2</chem>	62.4

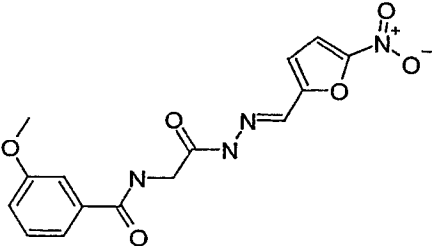
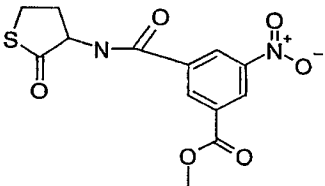
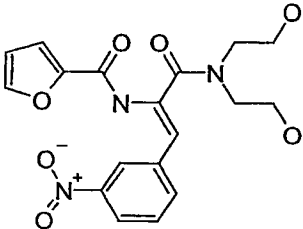
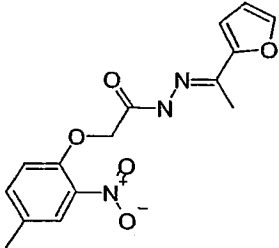
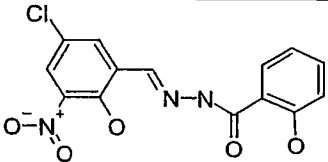
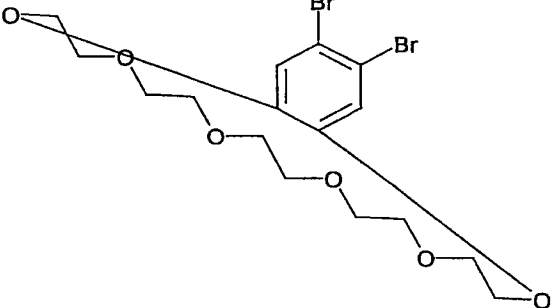
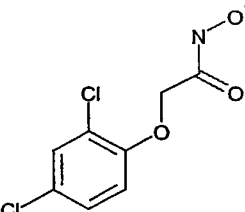
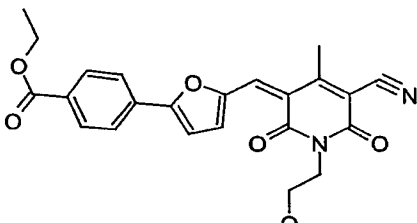
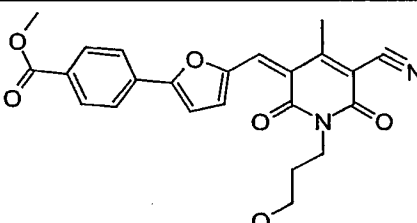
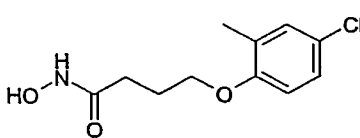
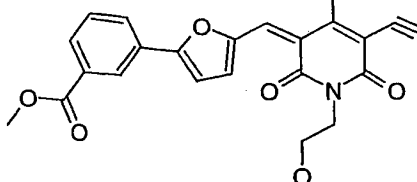
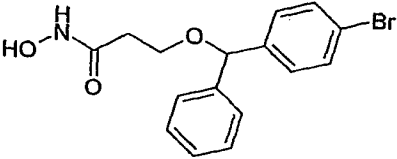
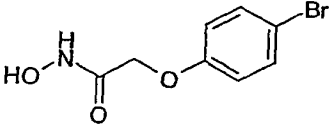
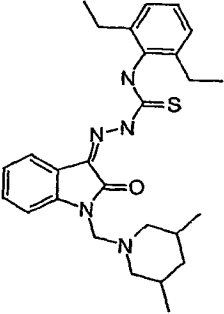
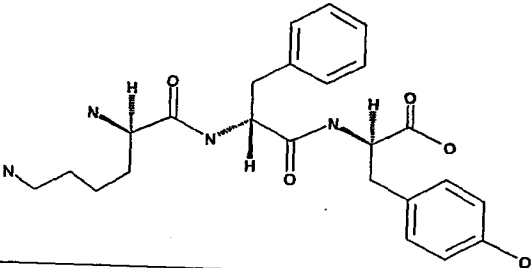
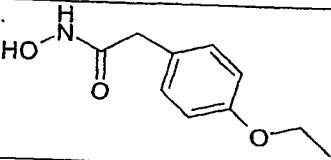
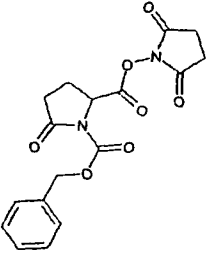
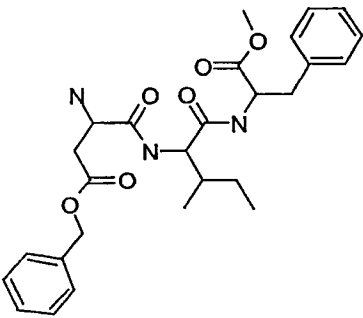
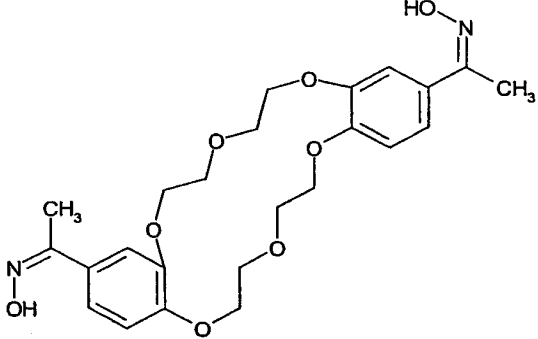
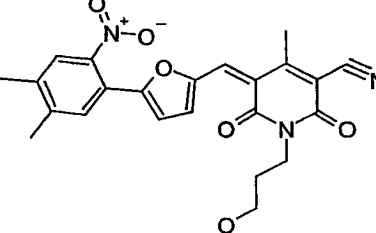
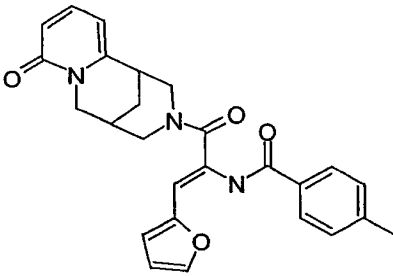
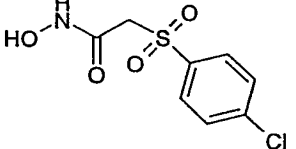
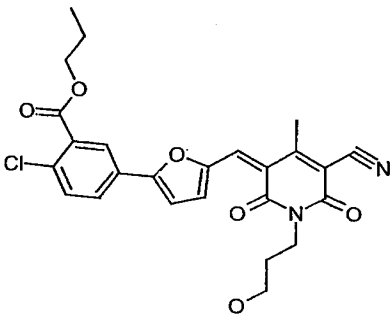
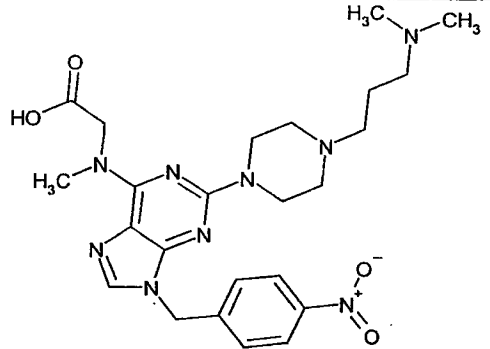
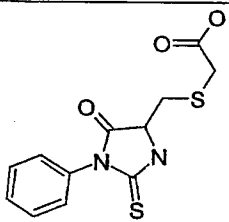
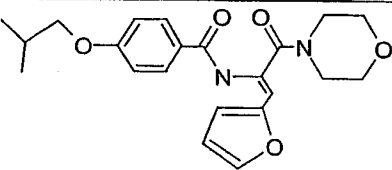
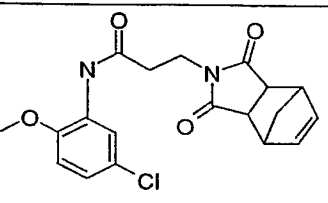
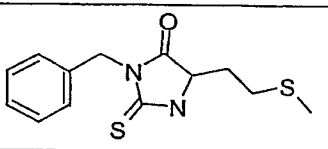
A11.035		221.8*
A11.036		238.4*
A11.037		243.8*
A11.038		422.4*
A11.039		5.8

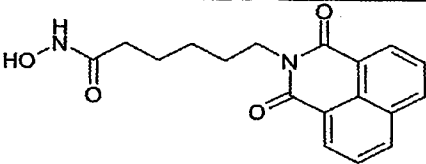
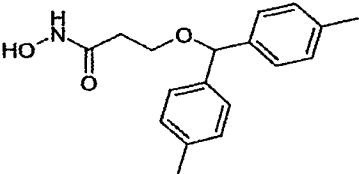
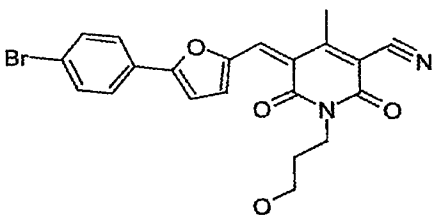
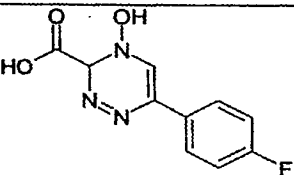
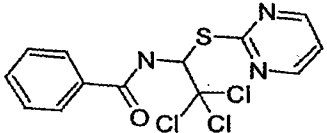
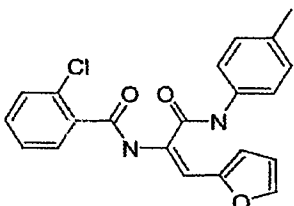
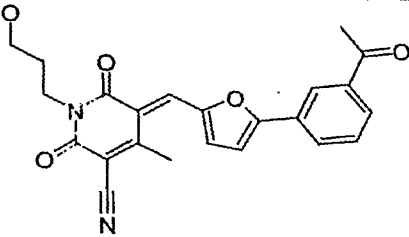
Table 12:

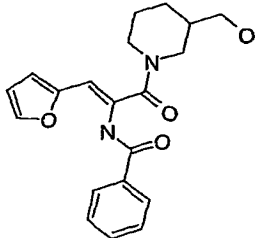
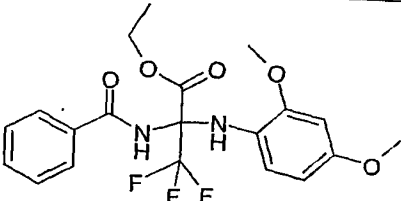
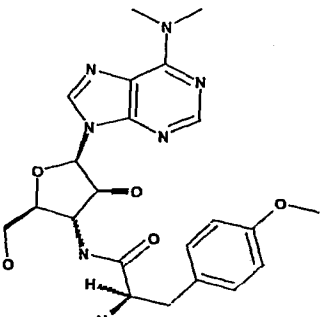
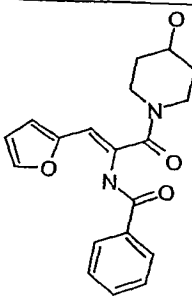
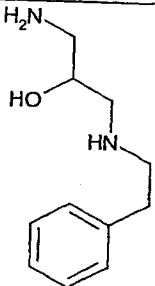
Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μ M]
A12.002		0.7*
A12.003		0.8*
A12.004		2.7*
A12.005		5.0
A12.006		5.6
A12.007		6.3

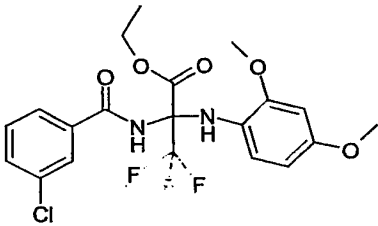
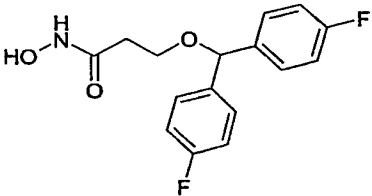
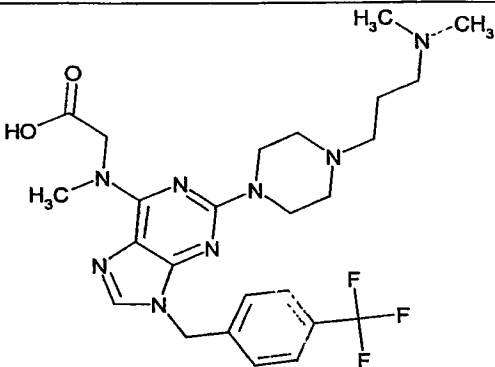
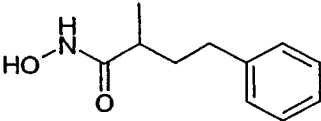
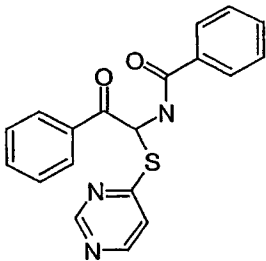
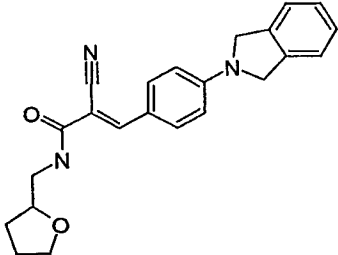
A12.008		6.3
A12.009		6.4
A12.010		6.7
A12.011	 Chiral	7.3
A12.013		7.5
A12.015		7.5

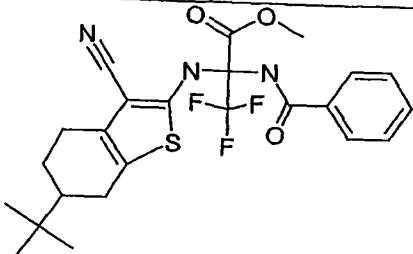
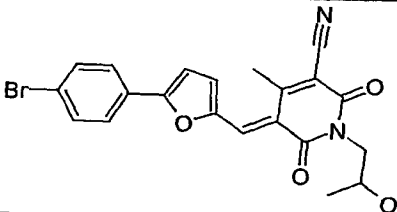
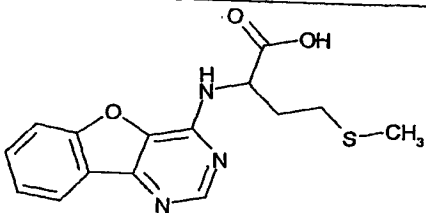
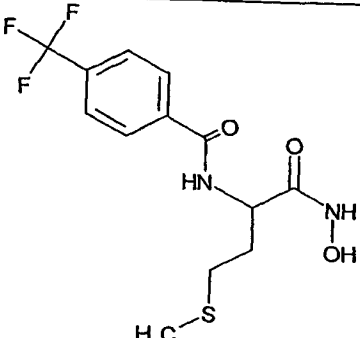
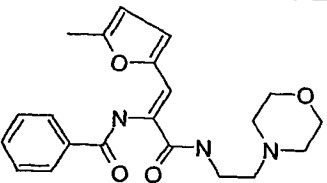
A12.016	 <chem>CC(C)N(C(=O)N1C(=O)NC(=O)N1C(=O)OCc2ccccc2)C(=O)OCc3ccccc3</chem>	8.6
A12.017	 <chem>CC1(C)N(C)CC1OC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(C)C</chem>	8.6
A12.018	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)N1C(=O)NC(=O)N1C(=O)OCc2ccccc2</chem>	9.7
A12.019	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)N1C(=O)NC(=O)N1C(=O)OCc2ccccc2</chem>	11.0
A12.021	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)N1C(=O)NC(=O)N1C(=O)OCc2ccccc2</chem>	11.5

A12.022	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Cl)cc1-c2ccoc2C=C3C(=O)N(CCCOC)C(=O)C3#N</chem>	23.8
A12.023	 <chem>CN(C)CCCN1CCN(C1)c2nc3c(ncn3Cn4ccccc4[N+](=O)[O-])n(C)C(=O)O</chem>	11.8
A12.024	 <chem>CCOC(=O)CSC1CN2C(=O)N(C1)C2c3ccccc3</chem>	12.0
A12.025	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(OC(=O)N2C=CC3C(=O)N(C2)C3)c(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	13.1
A12.026	 <chem>COc1cc(Cl)ccc1N(C(=O)CC2C(=O)N3C(=O)C4C=CC5C3C2C45)C(=O)N6C=CC7C(=O)N(C6)C7</chem>	13.4
A12.027	 <chem>CCSCC1CN2C(=O)N(C1)C2Cc3ccccc3</chem>	14.1

A12.028		14.1
A12.029		14.2
A12.030		16.0
A12.031		17.1
A12.032		17.9
A12.033		17.9
A12.034		18.2

A12.035		19.0
A12.036		19.0
A12.037		20.9
A12.038		21.1
A12.039		21.2

A12.040		21.7
A12.041		21.8
A12.042		23.0
A12.044		25.2
A12.045		26.9
A12.047		28.1

A12.056		43.6
A12.058		47.2*
A12.060		48.4
A12.061		51.2
A12.063		55.0

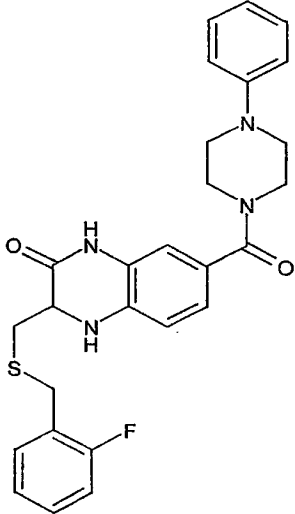
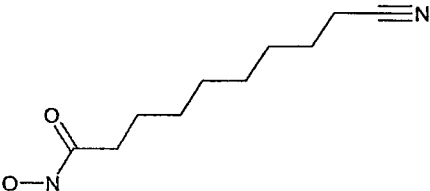
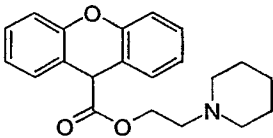
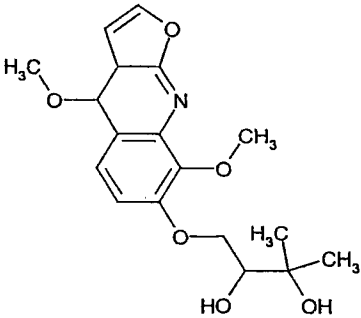
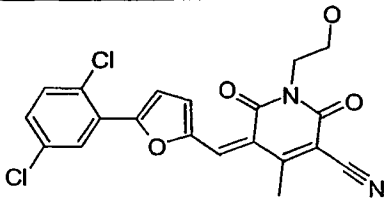
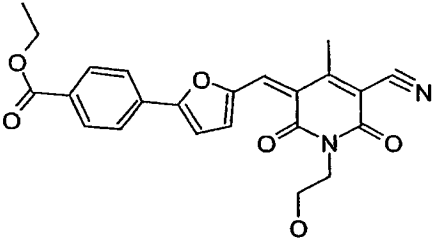
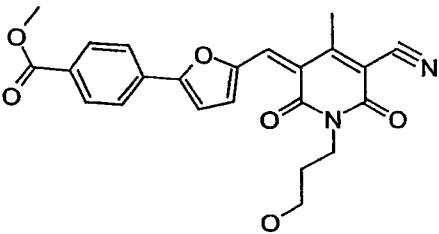
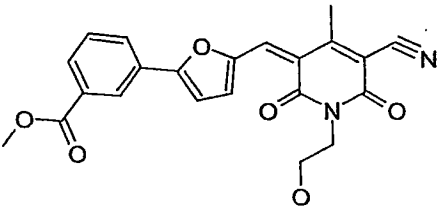
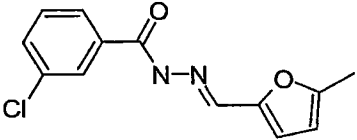
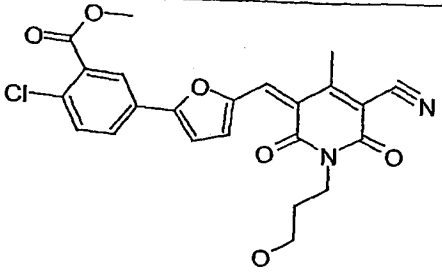
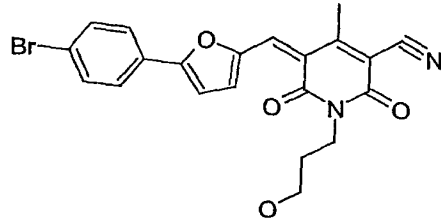
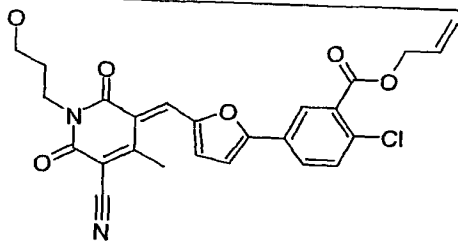
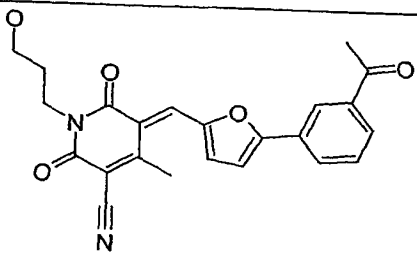
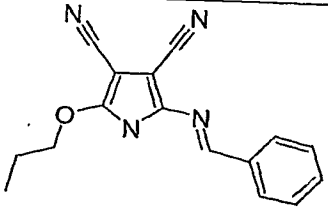
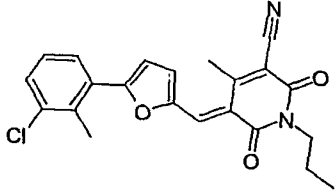
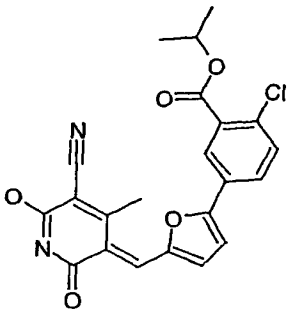
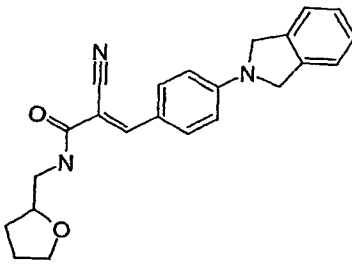
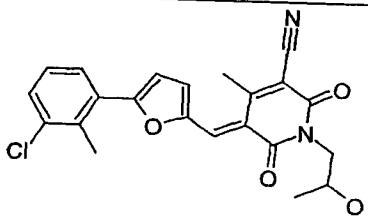
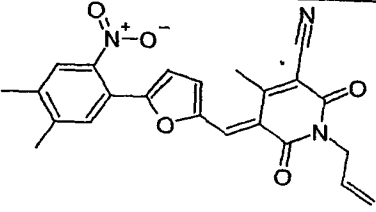
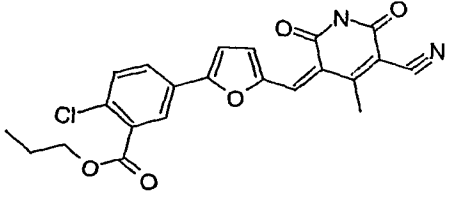
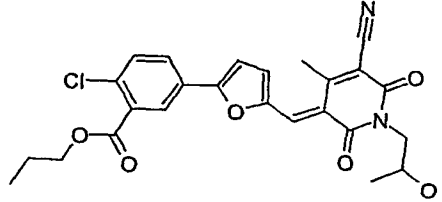
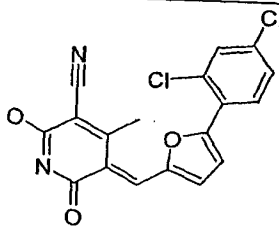
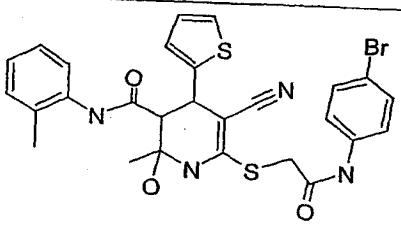
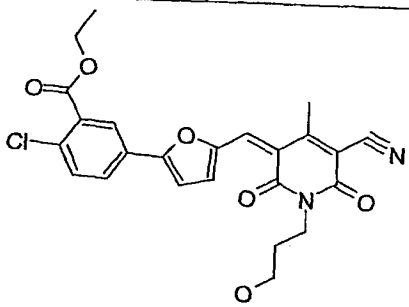
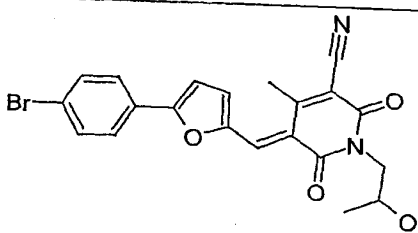
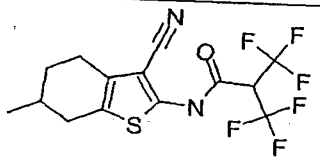
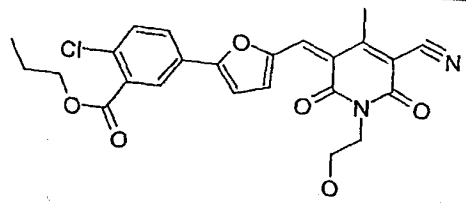
A12.065		61.5
A12.069		80.6
A12.070		94.8
A12.072		117.3*

Table 13:

Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A13.001		1.2*
A13.002		2.7*
A13.003		5.0
A13.004		6.3
A13.005		10.5

A13.006		15.2
A13.007		16.0
A13.008		18.1
A13.009		18.2
A13.010		20.0
A13.011		20.8

A13.012		21.4
A13.013		28.1
A13.014		28.6
A13.015		29.3
A13.016		36.8
A13.017		32.0

A13.018		32.4
A13.019		33.9
A13.020		41.0
A13.021		47.2*
A13.022		51.3
A13.023		54.0

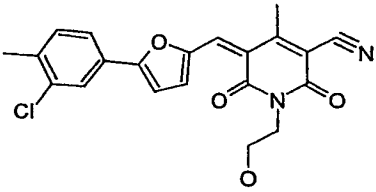
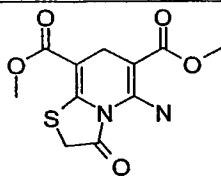
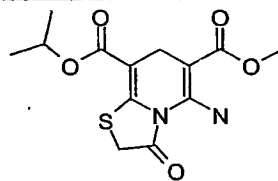
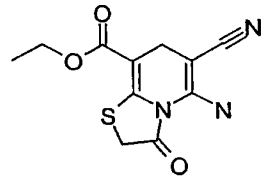
A13.024		125.4
---------	---	-------

Table 14:

Compound ID.	Structure	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A14.001		“positively very high active”, means beyond measurement-scale”
A14.002		5.9
A14.003		23.1

Beispiel 2:

Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf die Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) der Maus als Tiermodell der Multiplen Sklerose.

Die Erkrankung EAE wurde durch tägliche Injektion von SJL/J-Mäusen (n = 10) mit PLP139-151 (myelin antigen proteolipid protein peptide 139-151) induziert. Nach Ausbruch der Erkrankung erfolgte am 11.Tag nach Immunisierung eine therapeutische Intervention durch intraperitoneale Injektion von jeweils 1 mg der Peptidase-Inhibitoren am ersten Tag und weiteren Injektionen von 0,5 mg der Inhibitoren jeden zweiten Tag. Die Krankheitsscores [vD1] sind durch unterschiedlich stark ausgeprägte Lähmungsgrade definiert. Gesunde Tier haben den Krankheitsscore 0. Als Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitor wurde Actinonin, als Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitor Lys[Z(NO₂)]-Pyrrolidid verwendet. Die Behandlung erfolgte über 46 Tage nach Immunisierung. Die Ergebnisse sind Figur 1 zu entnehmen. Die Kurvenverläufe belegen eindeutig einen stärksten und anhaltendsten [vD2] therapeutischen Effekt nach kombinierter Hemmung beider Peptidasen.

Beispiel 3:

Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf die Dextransulfat-induzierte Colitis der Maus als Tiermodell für chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Eine vorwiegend das Colon betreffende Entzündung (äquivalent zum Krankheitsbild der Colitis ulcerosa am Menschen) wurde durch Verabreichung von 3% Natriumdextransulfat im Trinkwasser bei 8 Wochen alten, weiblichen Balb/c-Mäusen induziert. Nach 3 Tagen zeigen alle Tiere eine deutliche, erkrankungstypische Symptomatik.

Die Peptidase-Inhibitoren bzw. die Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung als Placebo wurden intraperitoneal ab Tag 5 an drei aufeinander folgenden Tage verabreicht. Der Schweregrad wird anhand eines anerkannten Bewertungssystems (Score) ermittelt. Dabei fließen folgende Parameter in die Bewertung ein: Stuhlkonsistenz (fest = 0 Punkte (Pkt.), pastös = 2 Pkt., flüssig/durchfallartig = 4 Pkt.); Blutnachweis im Kot (negativ = 0 Pkt., okkult = 2 Pkt., deutlich sichtbar = 4 Pkt.); Gewichtsverlust (0-5% = 0 Pkt., 5-10% = 1 Pkt., 10-15% = 2 Pkt., 15-20% = 3 Pkt., <20% = 4 Pkt.). Gesunde Tiere haben einen Score-Wert von 0 Punkten, maximal erreichbar sind 12 Punkte. Ab einem Scorewert von 10 Punkten ist die Erkrankung potentiell tödlich. Im Erkrankungsverlauf erhöht sich der Scorewert zunächst durch Veränderung der Stuhlparameter, im späteren Verlauf (ab Tag 5) führt der Gewichtsverlust zur Steigerung des Punktwertes. Figur 2 zeigt die Erkrankungsstärke bei unbehandelten und behandelten Tieren am Versuchstag 7 nach dreitägiger Therapie.

Bei Applikation von 10µg der einzelnen Inhibitoren (N=14 pro Gruppe, siehe Legende) wurde eine leichte, jedoch nicht signifikante Verringerung des Erkrankungsschweregrades erzielt (-16,5% durch Actinonin; -12,3% durch Lys[Z(NO₂)]-Pyrrolidid). Bei i.p.-Applikation einer Kombination beider Peptidaseinhibitoren erfolgte eine statistisch signifikante (p=0,00189) Verbesserung des Erkrankungsschweregrades um 40%.

Beispiel 4:

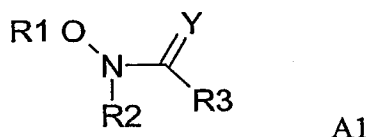
Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf das Ovalbumin-induzierten Asthma bronchiale der Maus als Tiermodell für das humanen Asthma bronchiale. Dargestellt ist der Einfluß der kombinierten Peptidase-Hemmung auf den Abfalls des mittelexpiratorischen Flusses EF 50 als Maß der Lungenfunktion (Figur 3 A) sowie auf die Eosinophilie als Charakteristikum der Entzündung der Lunge bei Asthma bronchiale (Figur 3 B).

Die Sensibilisierung für das Asthma bronchiale induzierende Antigen Ovalbumin erfolgte an weiblichen Balb/c-Mäusen durch intraperitoneale Gabe von je 10 µg Ovalbumin an den Tagen 0, 14 und 21. Am Tag 27/28 wurden die Tiere mit Ovalbumin inhalativ geboostert [vD3]. Nach intraperitonealer Applikation der Peptidase-Inhibitoren an den Tagen 28-35 erfolgte am Tag 35 eine intranasale Ovalbumin-Challenge und eine Überprüfung der allergischen Frühreaktion über die Lungenfunktion. Gemessen wurden der mittelexpiratorische Fluß EF50, das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und das Minutenvolumen sowie die Zahl der eosinophilen Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage.

Für jede Versuchsgruppe wurden 8-10 Tiere eingesetzt. In der Abbildung sind beispielhaft die Wirkungen der Peptidase-Inhibitoren auf die Reduktion des Abfalls von EF50 zusammengestellt. Sowohl der Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitor Actinonin (Gruppe B; 0.1 mg) als auch der Dipeptidylpeptidase-Inhibitor Lys[Z(NO₂)]-pyrrolidid (Gruppe C; 0.1 mg) zeigten therapeutische Wirkungen. Signifikante therapeutische Effekte wurden allerdings nur mit Kombinationen beider Inhibitoren (Gruppe D; je 0,1 mg) erzielt. [vD4] Gruppe E repräsentiert Tiere, die nicht OVA-sensibilisiert wurden, jedoch ansonsten allen Prozeduren unterzogen wurden, die die Tiere der Gruppen A bis D durchlaufen haben. Es handelt sich bei dieser Gruppe somit um gesunde, nicht-allergische Tiere, die es aber ermöglichen Stress induzierte Effekte auf die Lungenfunktion kalkulieren zu können.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel A1

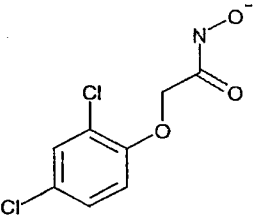
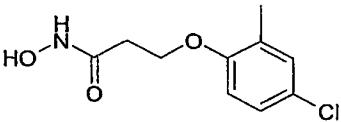
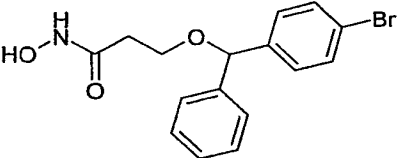
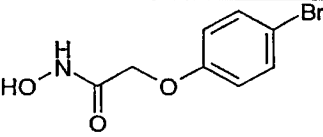
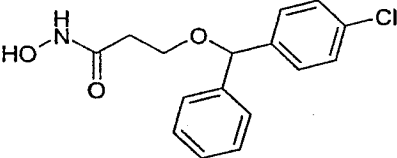
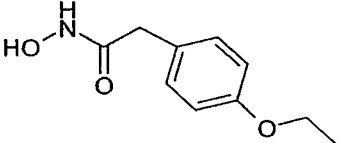


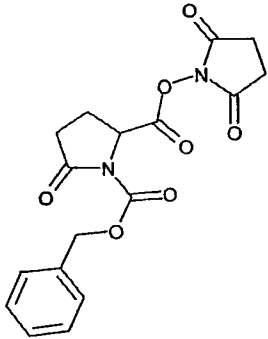
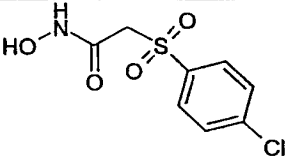
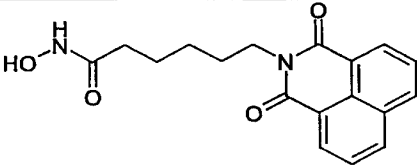
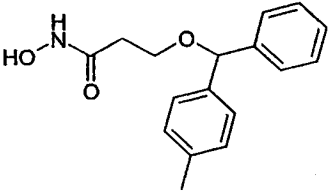
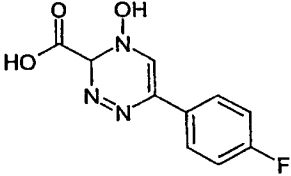
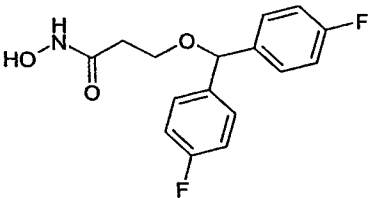
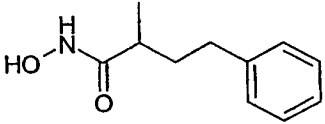
worin

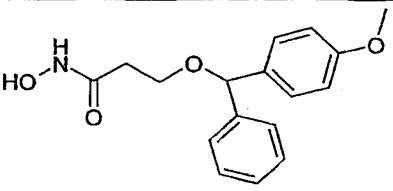
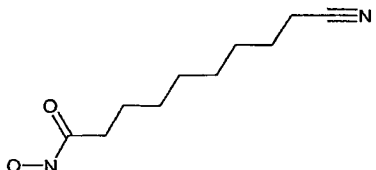
- Y für O, S oder NR₄ steht;
- R₁, R₂, R₃ und R₄ gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A1 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A1 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel A1 nach Anspruch 1 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich, gewählt sind aus der folgenden Gruppe A1 nach Table 1, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

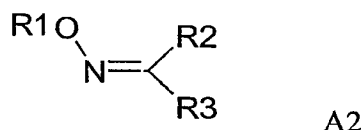
Table 1:

Compound ID.	Structure
A1.001	
A1.002	
A1.003	
A1.004	
A1.005	
A1.006	

A1.007	
A1.008	
A1.009	
A1.010	
A1.011	
A1.012	
A1.013	

A1.014	
A1.015	

3. Verbindungen der allgemeinen Formel A2



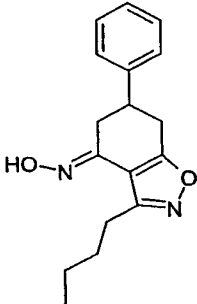
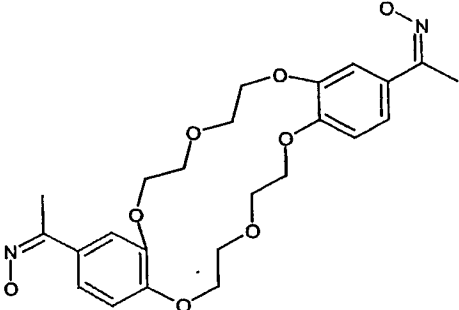
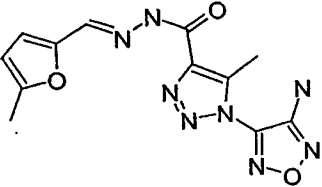
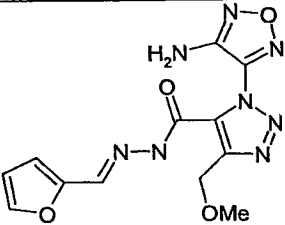
worin

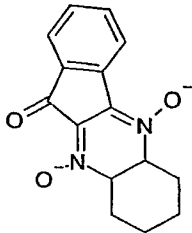
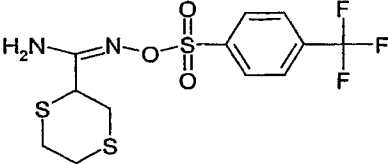
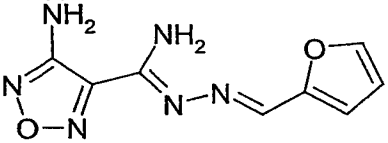
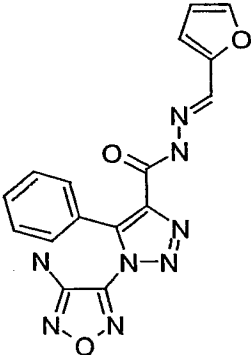
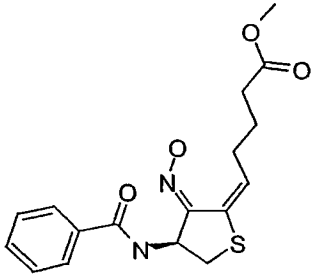
- R1, R2 und R3 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A2 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A2 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel A2 nach Anspruch 3 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich, gewählt sind

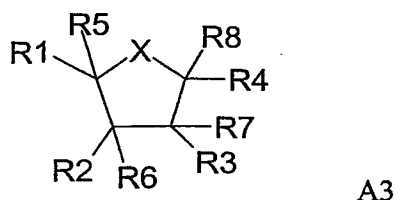
aus der folgenden Gruppe A2 nach Table 2, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 2:

Compound ID.	Structure
A2.001	
A2.002	
A2.003	
A2.004	

A2.005	
A2.006	
A2.007	
A2.008	
A2.010	

5. Verbindungen der allgemeinen Formel A3

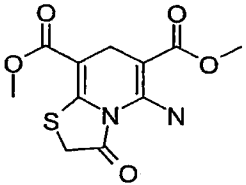
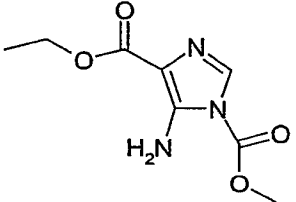
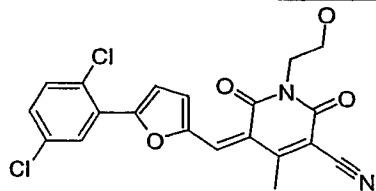
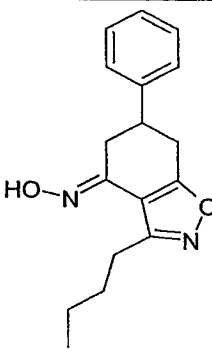
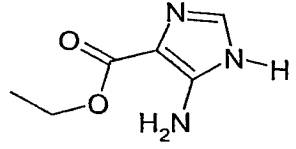
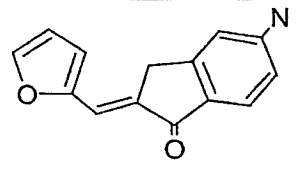


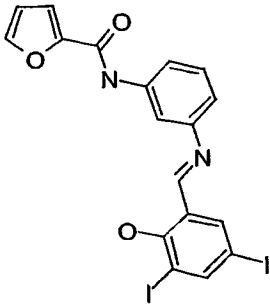
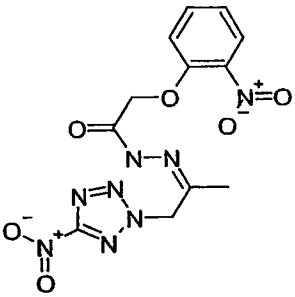
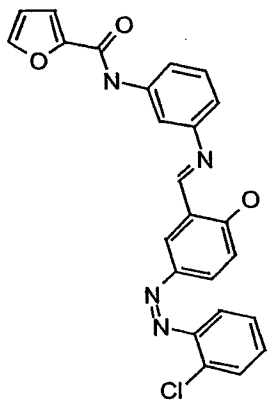
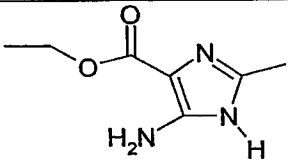
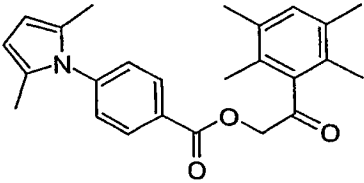
worin

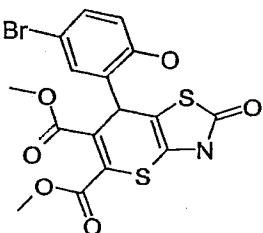
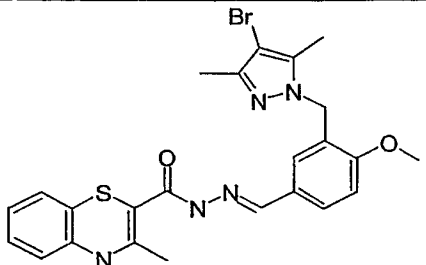
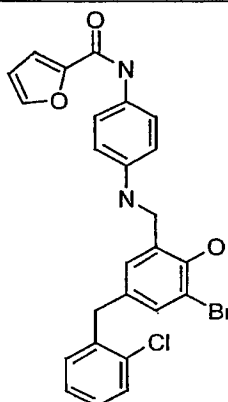
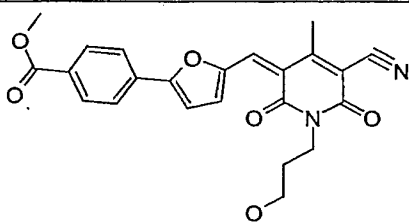
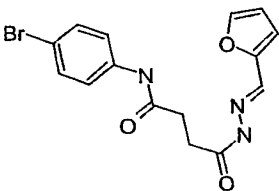
- X für O, S, NH oder NR₉ stehen kann;
- die Fünfring-Grundstruktur zusätzlich zu bis zu drei weitere Heteroatome entsprechend der Definition von X, die gleich oder verschieden sein können, enthalten kann;
- die Fünfring-Grundstruktur null bis zwei Doppelbindungen enthalten kann,
- R₁ bis R₉ gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂- Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂- Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A3 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A3 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

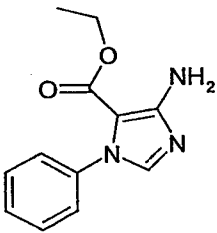
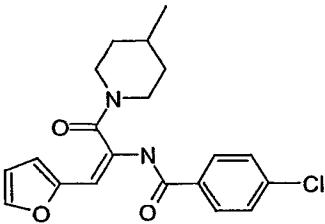
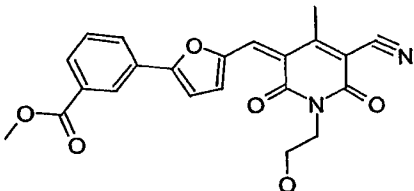
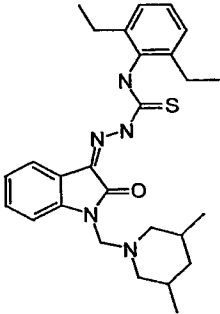
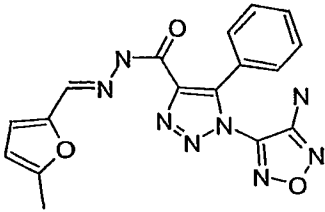
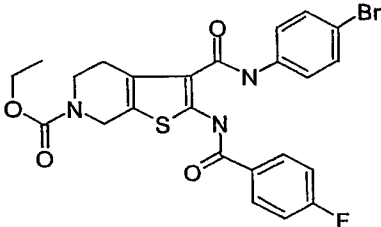
6. Verbindungen der allgemeinen Formel A3 nach Anspruch 5 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A3 nach Table 3, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

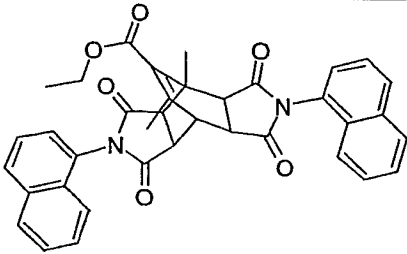
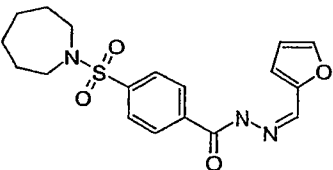
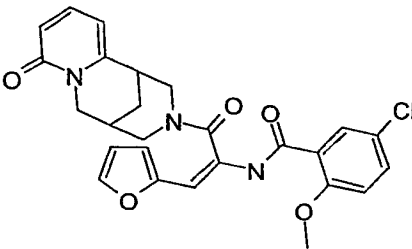
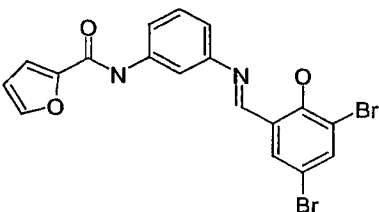
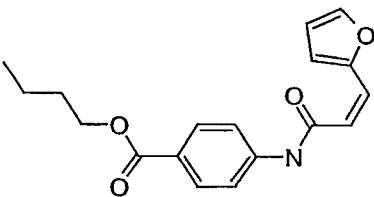
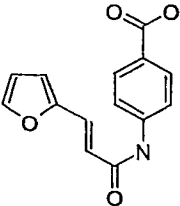
Table 3:

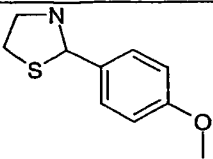
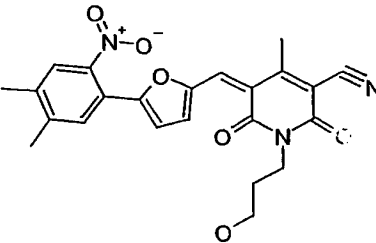
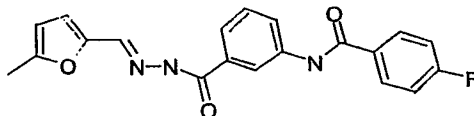
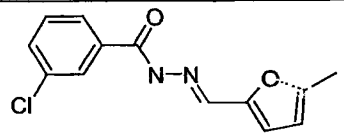
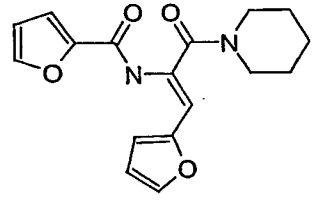
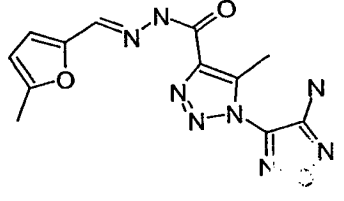
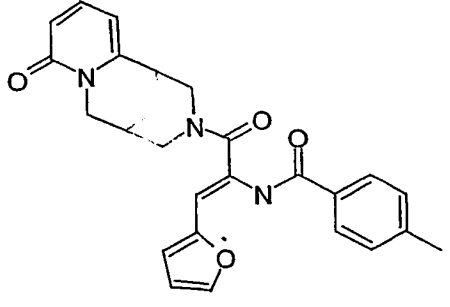
Compound ID.	Structure
A3.001	
A3.002	
A3.003	
A3.006	
A3.007	
A3.008	

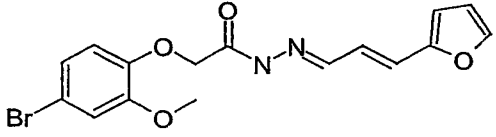
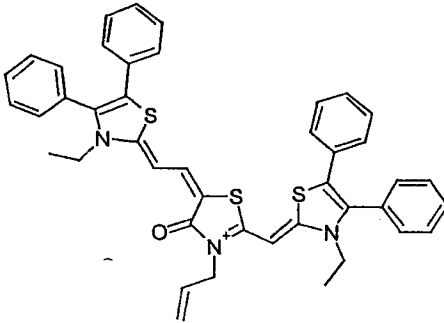
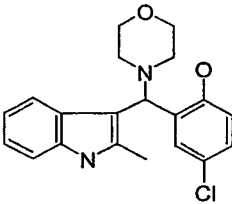
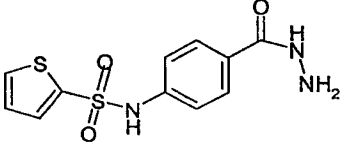
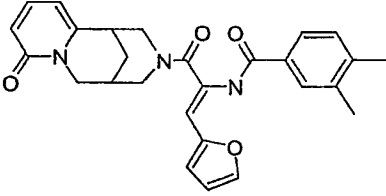
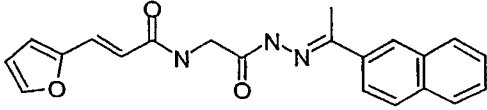
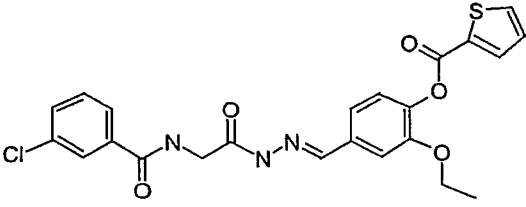
A3.009	
A3.010	
A3.011	
A3.012	
A3.014	

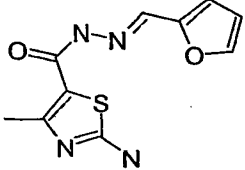
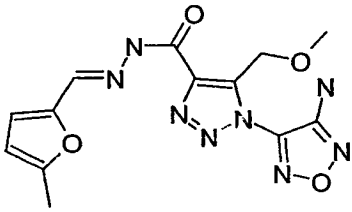
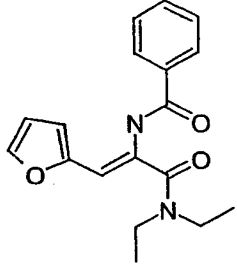
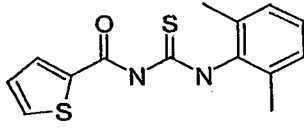
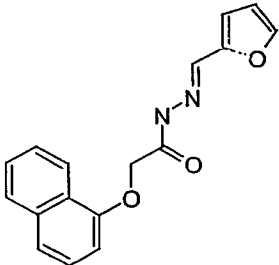
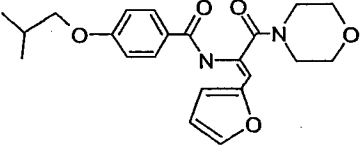
A3.015	 <chem>COC(=O)C1=C(C(=C(C1=NC2=CC(=CC=C2)Br)OC(=O)C)S(=O)N2</chem>
A3.016	 <chem>COc1ccc(cc1C2=NC(=NC2=CC(=CC=C2)Br)C3=NC(=CC=C3)S4=CC(=CC=C4)N5C(=CC=C5)S(=O)N43</chem>
A3.017	 <chem>BrC1=CC(=CC=C1)C2=CC(=CC=C2)C3=NC(=CC=C3)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)N6C=CC=CO6</chem>
A3.018	 <chem>COc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2)C3=NC(=CC=C3)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)N6C=CC=CO6</chem>
A3.019	 <chem>BrC1=CC(=CC=C1)C2=CC(=CC=C2)C3=NC(=CC=C3)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)N6C=CC=CO6</chem>

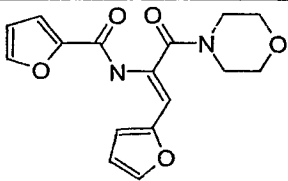
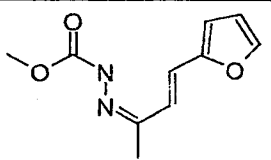
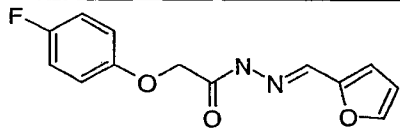
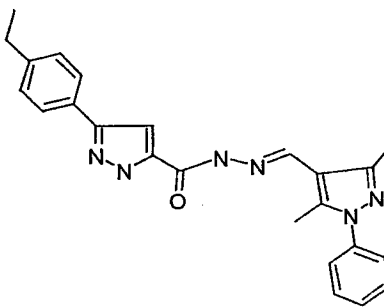
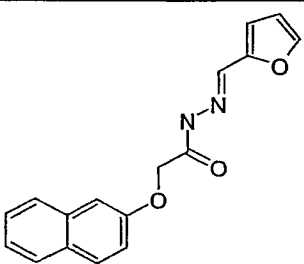
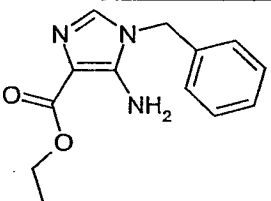
A3.020	
A3.022	
A3.023	
A3.024	
A3.025	
A3.026	

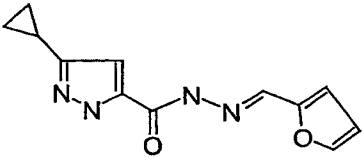
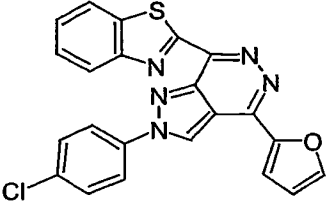
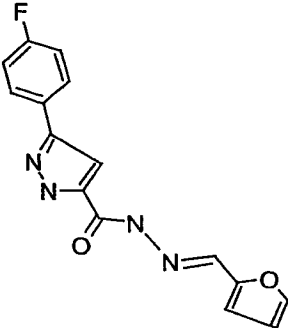
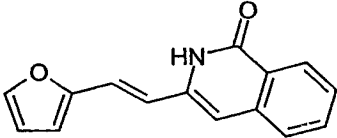
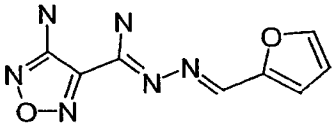
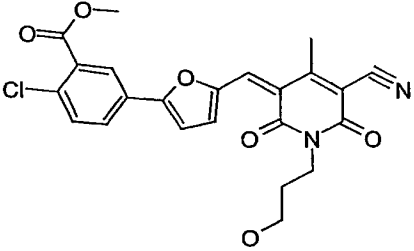
A3.027	
A3.029	
A3.030	
A3.031	
A3.032	
A3.033	

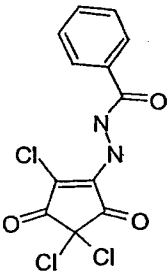
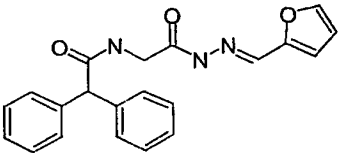
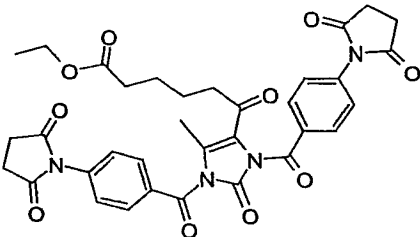
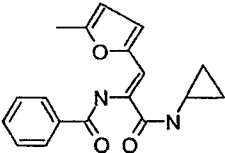
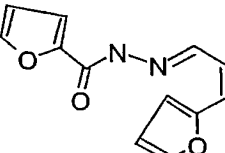
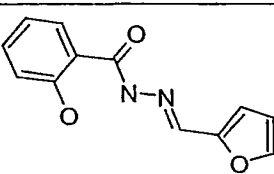
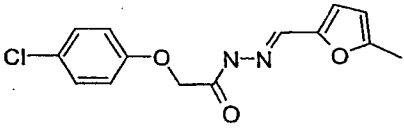
A3.035	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2CNCCS2</chem>
A3.037	 <chem>CC1=C(C#N)C(=O)N(CCCOC)C(=O)C1=C(C=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)[N+](=O)[O-])C3=CC=C(C=C3)C</chem>
A3.038	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N=Nc3ccoc3C</chem>
A3.039	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)N=Nc2ccoc2C</chem>
A3.040	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)N3C=CC=C3O</chem>
A3.041	 <chem>Cc1ccoc1C=N=Nc2c(C)c3nn[nH]3c(C#N)c2C#N</chem>
A3.042	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)N3C=CC=C3O</chem>

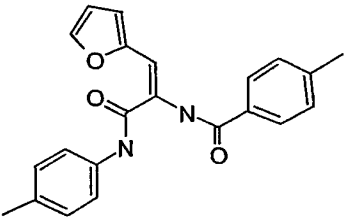
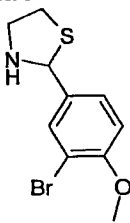
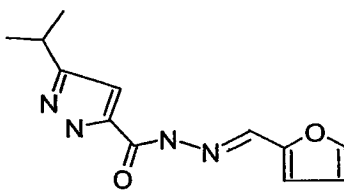
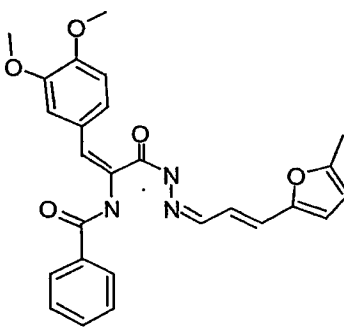
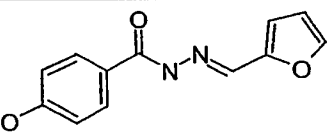
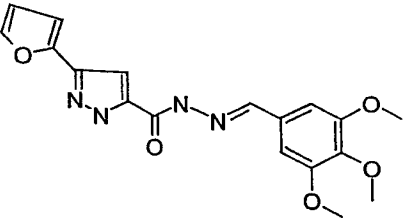
A3.043	
A3.045	
A3.046	
A3.047	
A3.048	
A3.050	
A3.051	

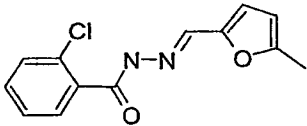
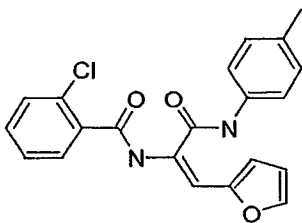
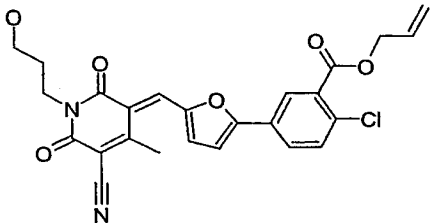
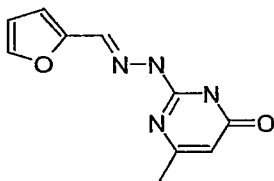
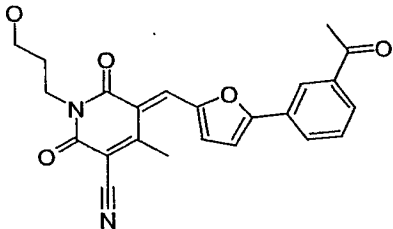
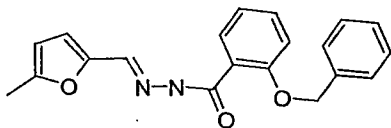
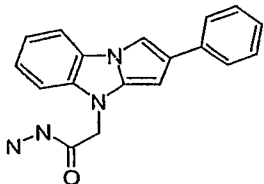
A3.052	
A3.053	
A3.054	
A3.055	
A3.056	
A3.057	

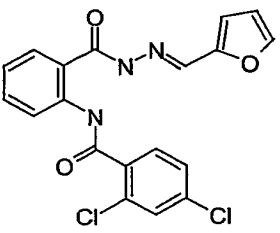
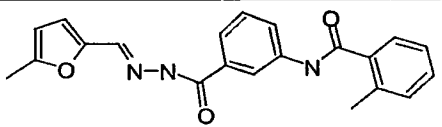
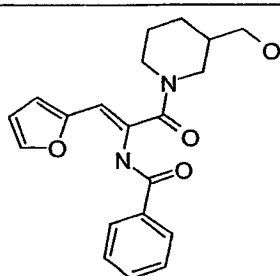
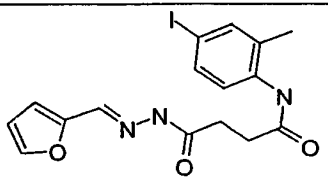
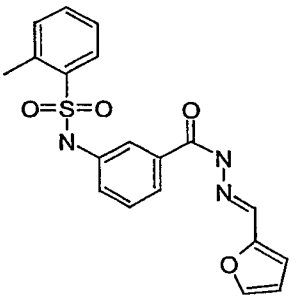
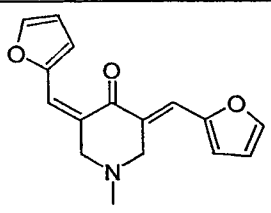
A3.058	
A3.059	
A3.060	
A3.061	
A3.062	
A3.063	

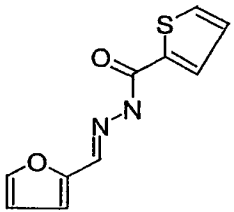
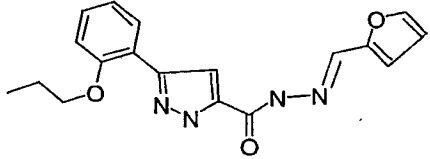
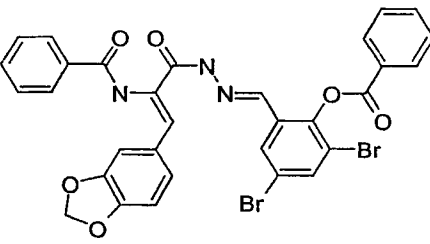
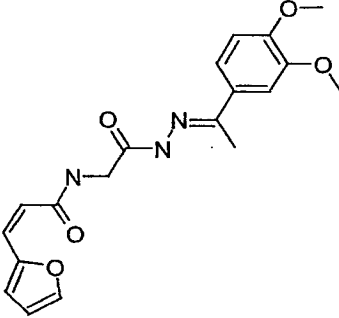
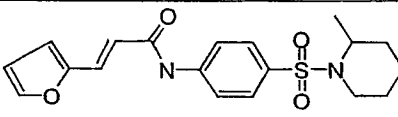
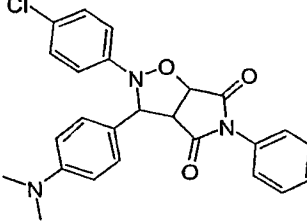
A3.064	
A3.065	
A3.066	
A3.067	
A3.068	
A3.069	

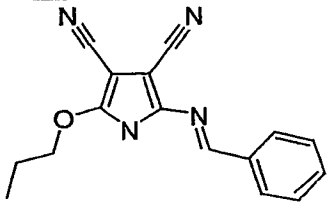
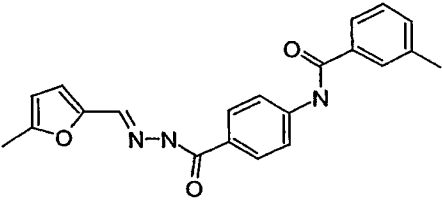
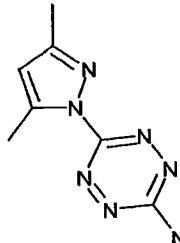
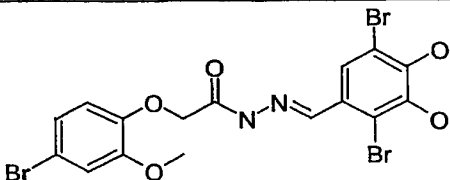
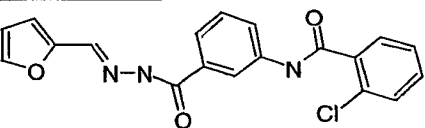
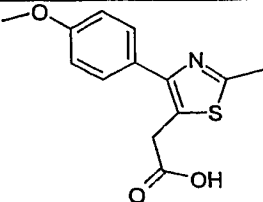
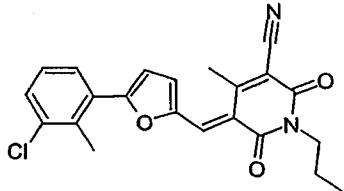
A3.070	 <chem>O=C1C(=O)C(Cl)(Cl)C(Cl)N1N(C(=O)c2ccccc2)c3ccccc3</chem>
A3.071	 <chem>O=C(NC(=O)OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2Cc3ccccc3)c4ccccc4</chem>
A3.072	 <chem>CCOC(=O)CCCCC(=O)N1C(=O)C(=O)N1C(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3C(=O)CCC3=O</chem>
A3.073	 <chem>O=C(NC(=O)OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2Cc3ccccc3)c4ccccc4</chem>
A3.074	 <chem>O=C(NC(=O)OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2Cc3ccccc3)c4ccccc4</chem>
A3.075	 <chem>O=C(NC(=O)OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2Cc3ccccc3)c4ccccc4</chem>
A3.076	 <chem>O=C(NC(=O)OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)C(=O)N2Cc3ccccc3)c4ccccc4</chem>

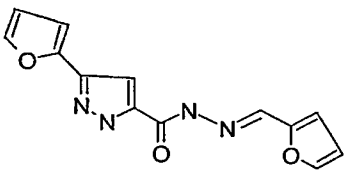
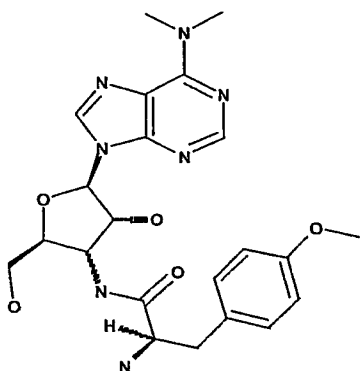
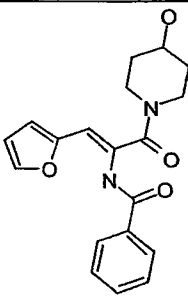
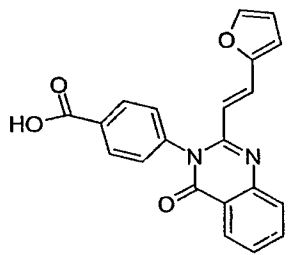
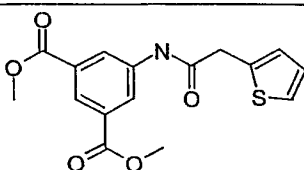
A3.077	
A3.078	
A3.080	
A3.081	
A3.082	
A3.083	

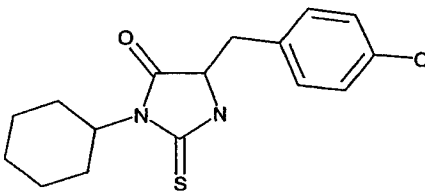
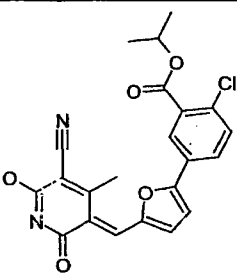
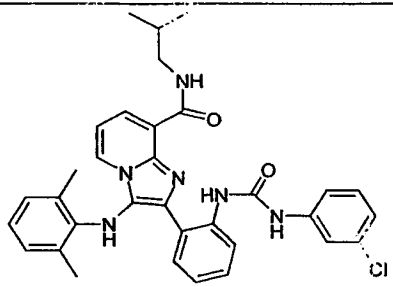
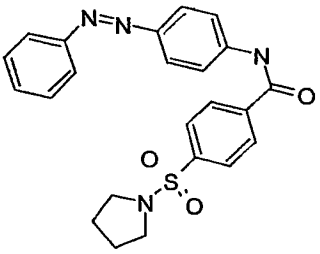
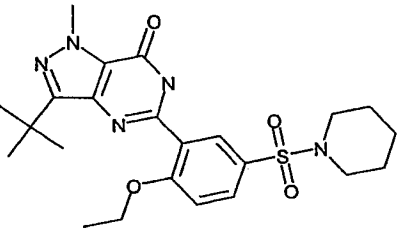
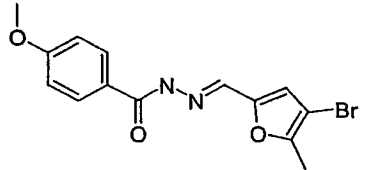
A3.084	
A3.086	
A3.087	
A3.088	
A3.089	
A3.090	
A3.091	

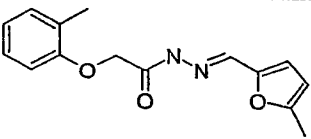
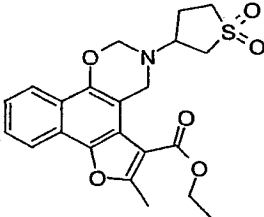
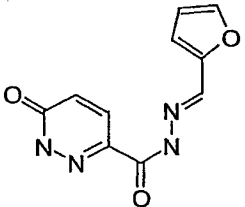
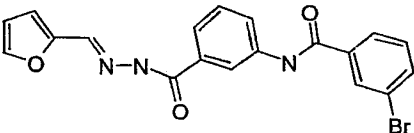
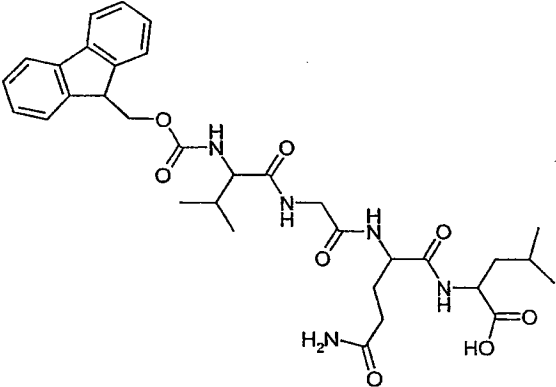
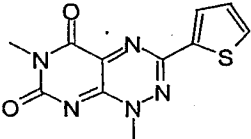
A3.092	
A3.093	
A3.094	
A3.095	
A3.097	
A3.098	

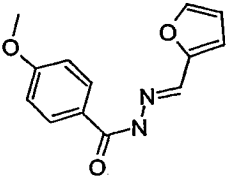
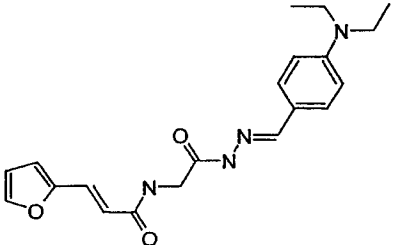
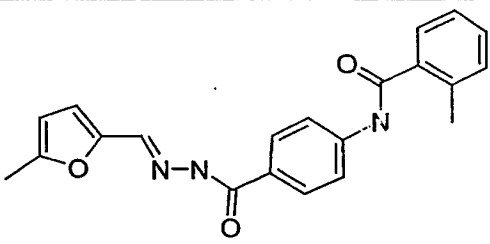
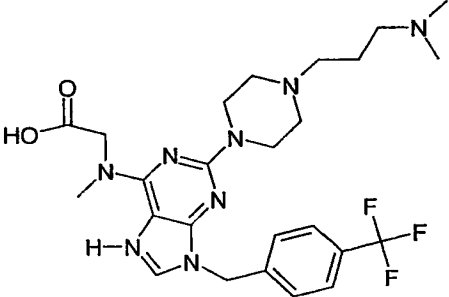
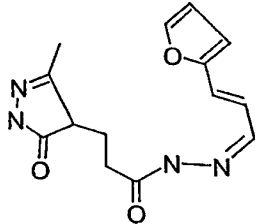
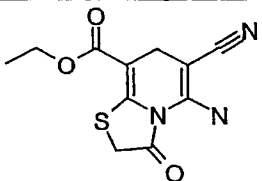
A3.099	
A3.100	
A3.101	
A3.102	
A3.103	
A3.104	

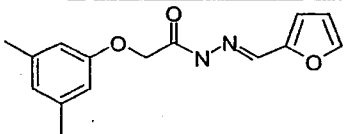
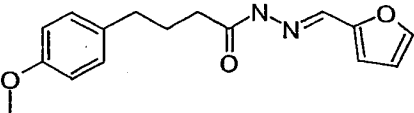
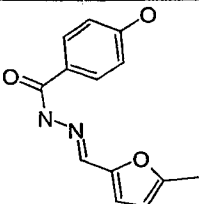
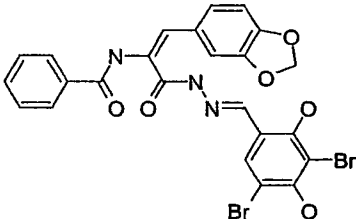
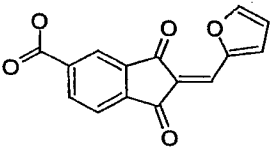
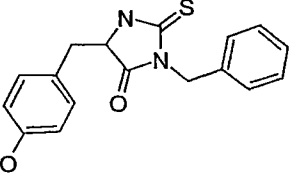
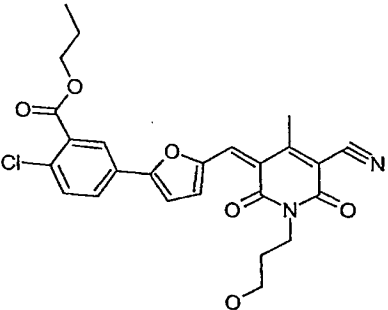
A3.105	
A3.106	
A3.107	
A3.109	
A3.110	
A3.111	
A3.112	

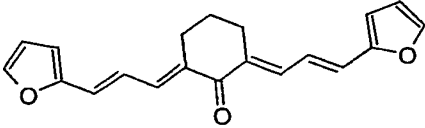
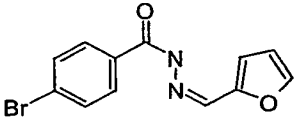
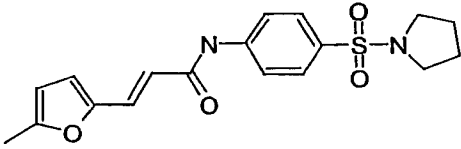
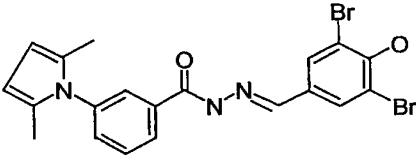
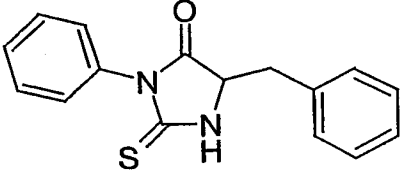
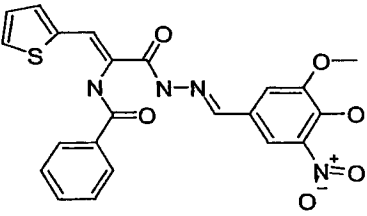
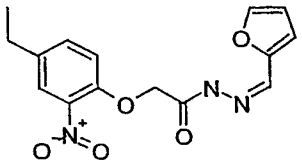
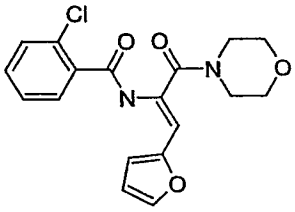
A3.113	
A3.114	
A3.115	
A3.116	
A3.117	

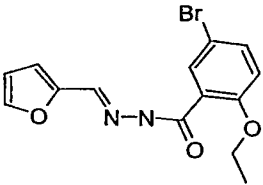
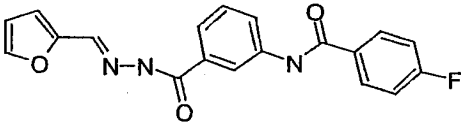
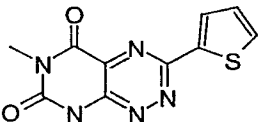
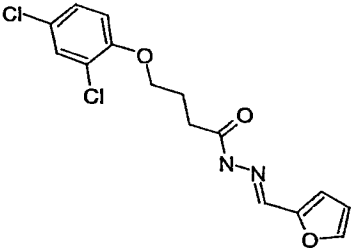
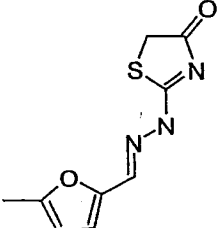
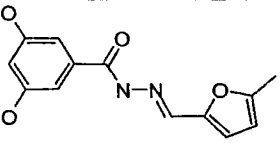
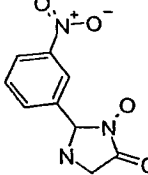
A3.118	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC2=C(N3CCCCC3)N(S=O)N2</chem>
A3.120	 <chem>CC(C)OC(=O)c1ccc(Cl)cc1C2=CC=COC2/C=C/C3=C(C)N(=O)C(=O)N3C#N</chem>
A3.121	 <chem>CC(C)NC(=O)c1ccc2nc3c(c1)c(c4ccccc4N3C5=CC=CC=C5N2)c6ccccc6N7C(=O)Nc8ccc(Cl)cc8</chem>
A3.122	 <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)/N=N/c2ccccc2)c3ccc(cc3)S(=O)(=O)N4CCCC4</chem>
A3.124	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CCCC2c3nc4c(nc5c3n(C)nn5C(=O)N4)C(C)(C)C</chem>
A3.125	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N=N/C=C/c2cc(Br)oc2C</chem>

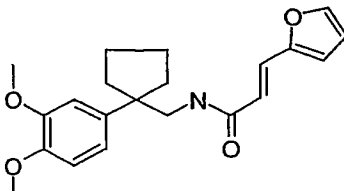
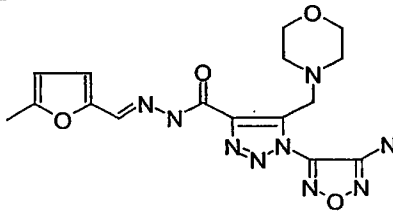
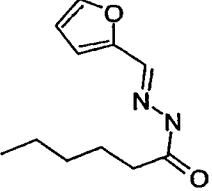
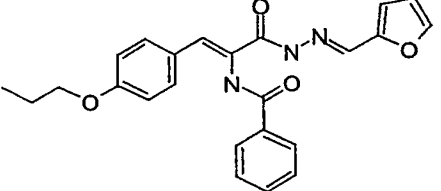
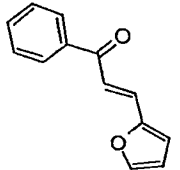
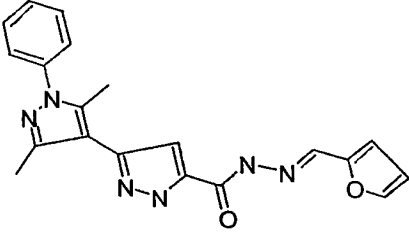
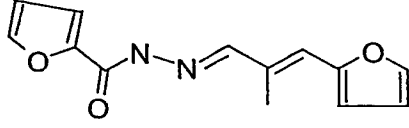
A3.128	
A3.129	
A3.130	
A3.131	
A3.132	
A3.133	

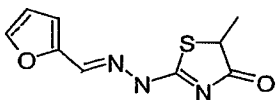
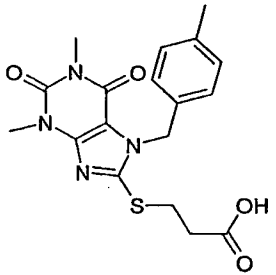
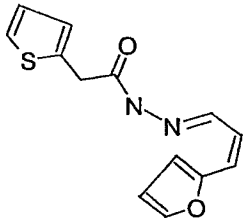
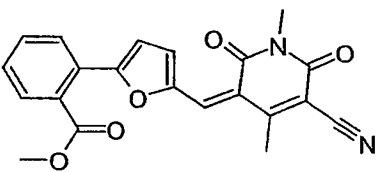
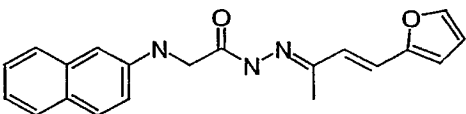
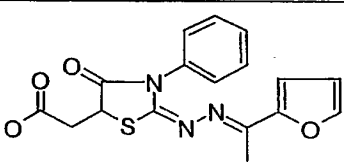
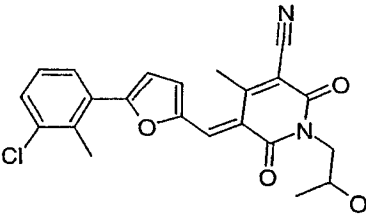
A3.134	
A3.135	
A3.136	
A3.137	
A3.138	
A3.139	

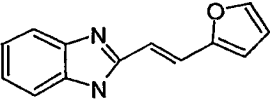
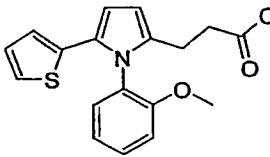
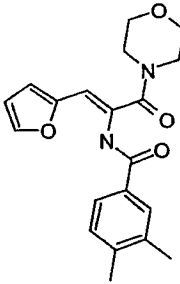
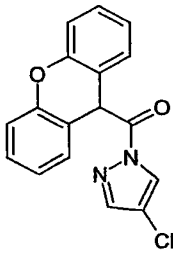
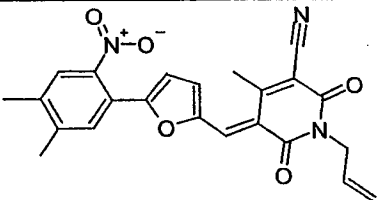
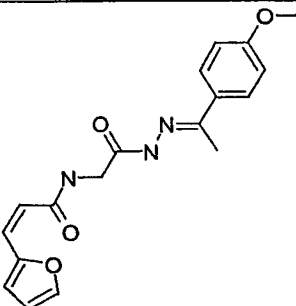
A3.140	
A3.141	
A3.142	
A3.143	
A3.144	
A3.145	
A3.146	

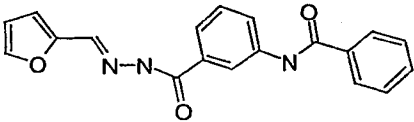
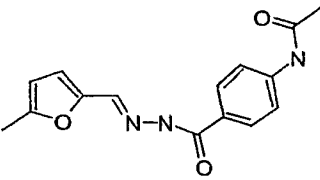
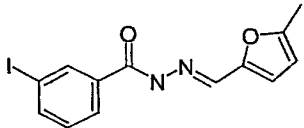
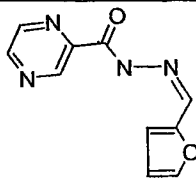
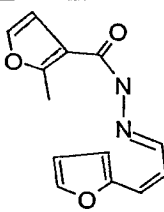
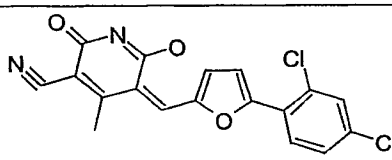
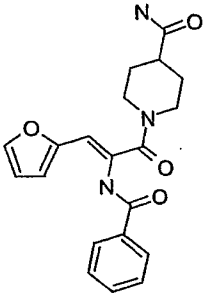
A3.147	
A3.148	
A3.149	
A3.150	
A3.151	
A3.152	
A3.153	
A3.154	

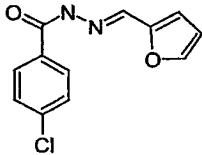
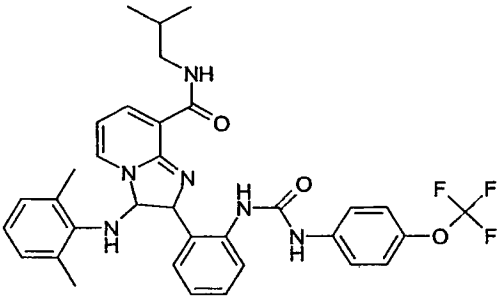
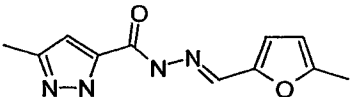
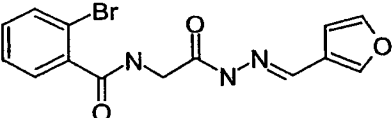
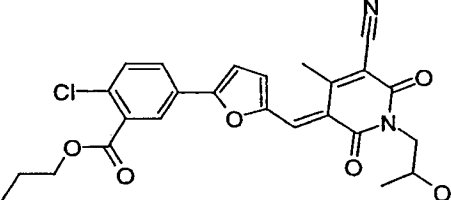
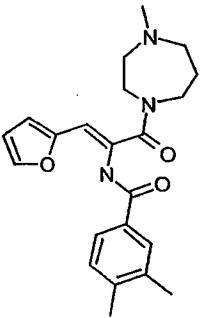
A3.155	
A3.156	
A3.157	
A3.158	
A3.159	
A3.160	
A3.161	

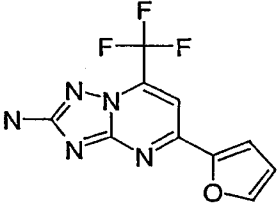
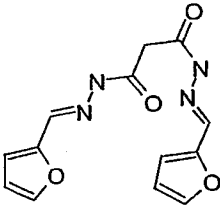
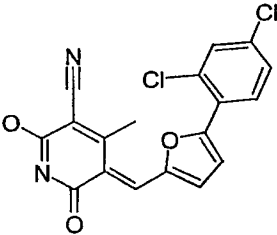
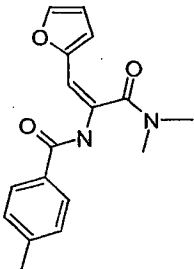
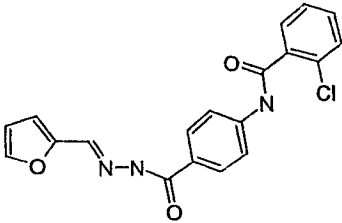
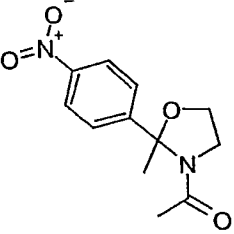
A3.162	
A3.163	
A3.164	
A3.165	
A3.166	
A3.167	
A3.168	

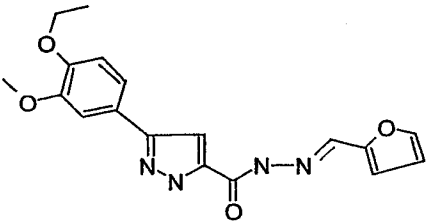
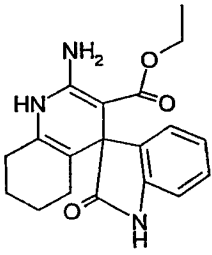
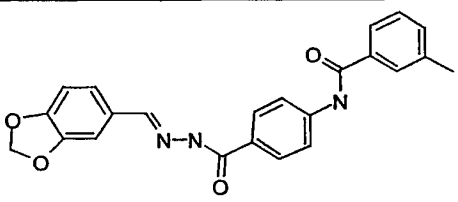
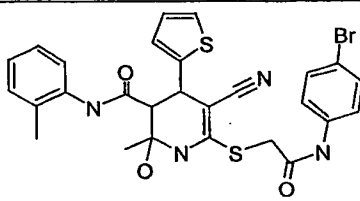
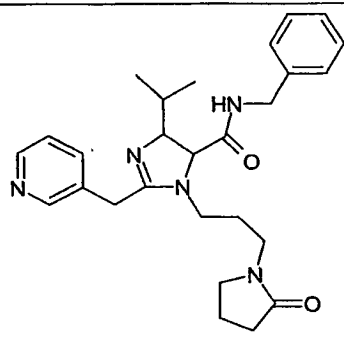
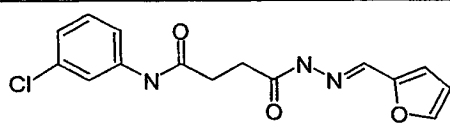
A3.169	
A3.170	
A3.171	
A3.172	
A3.173	
A3.174	
A3.175	

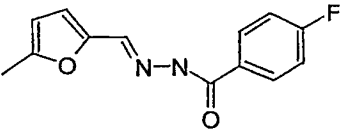
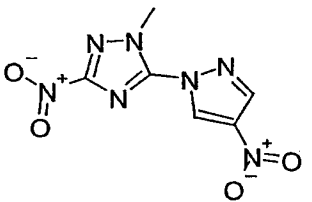
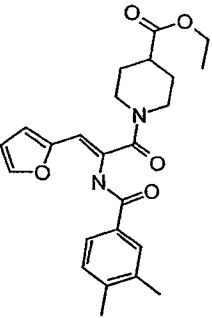
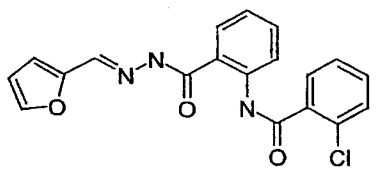
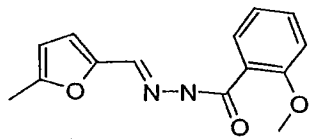
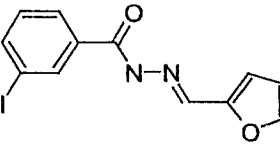
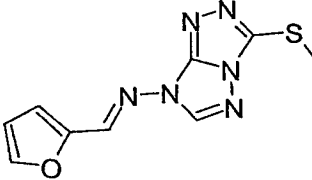
A3.176	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)/C=C/c3ccoc3</chem>
A3.177	 <chem>COc1ccc(cc1)N2C=C(C2CC(=O)O)C3=CC=CC=C3S</chem>
A3.178	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)N(C(=O)N2CCOCC2)Cc3ccoc3</chem>
A3.179	 <chem>Clc1cn[nH]1C(=O)C2c3ccccc3oc2c4ccccc4</chem>
A3.180	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)[N+](=O)[O-]C2=CC=C(C=C2)Oc3cc(C=C4C(=O)N(CC=C4)C#N)cc3</chem>
A3.181	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NNC(=O)Nc2ccc3occc3c2=O</chem>

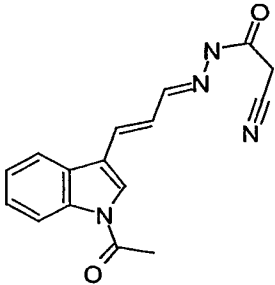
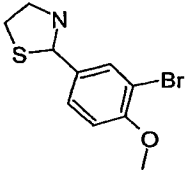
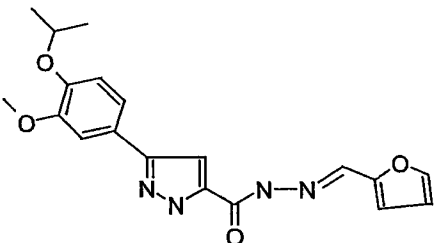
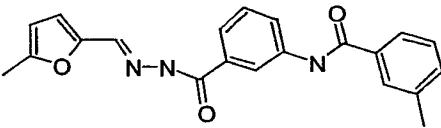
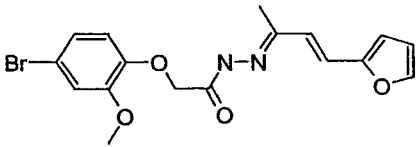
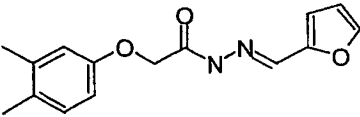
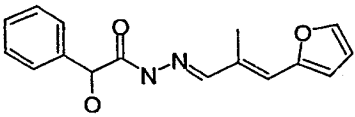
A3.182	
A3.183	
A3.184	
A3.185	
A3.186	
A3.187	
A3.188	

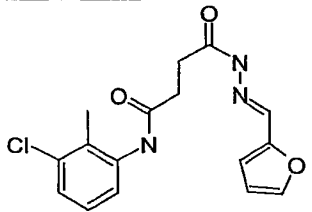
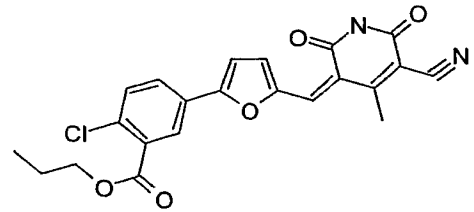
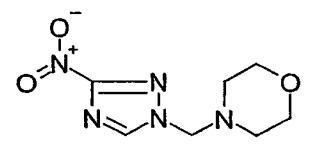
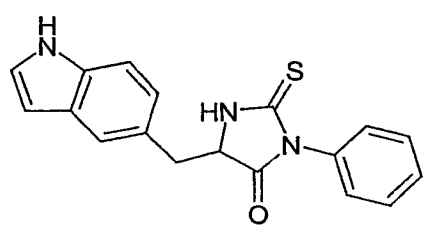
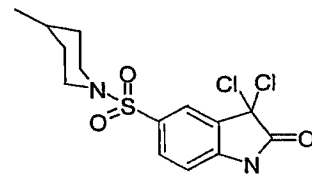
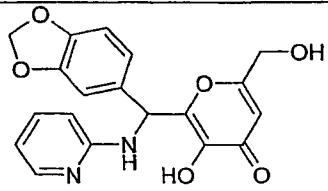
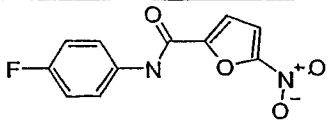
A3.189	
A3.190	
A3.191	
A3.192	
A3.193	
A3.194	

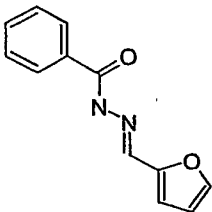
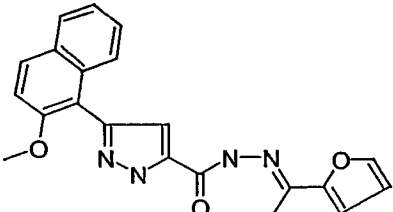
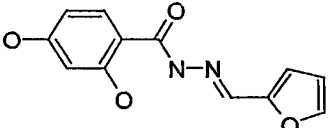
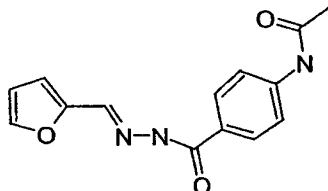
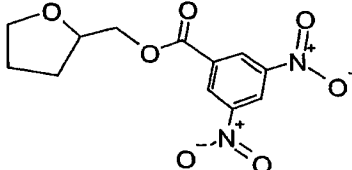
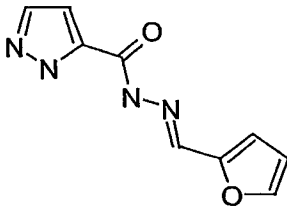
A3.195	
A3.196	
A3.197	
A3.198	
A3.199	
A3.200	

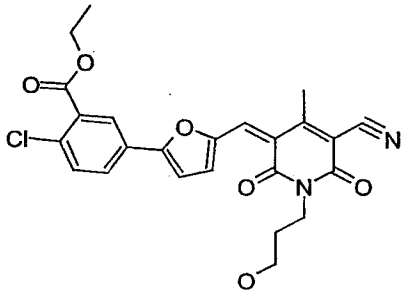
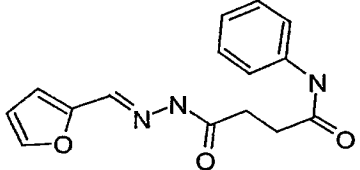
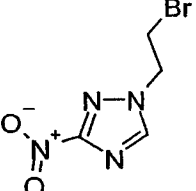
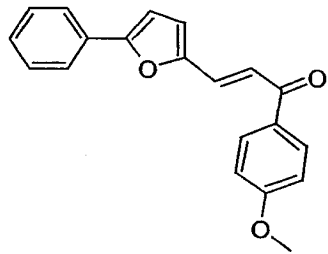
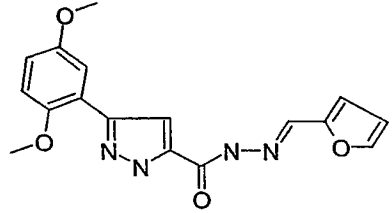
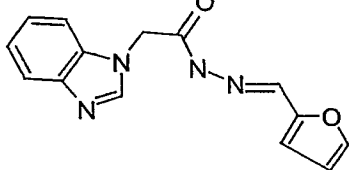
A3.201	
A3.202	
A3.203	
A3.204	
A3.205	
A3.206	

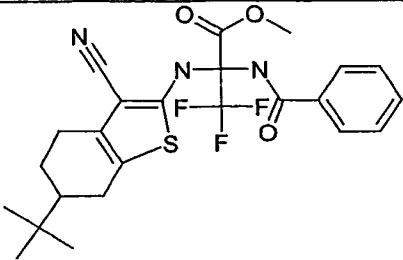
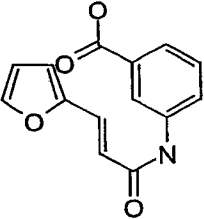
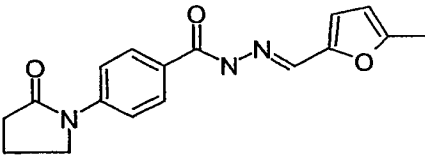
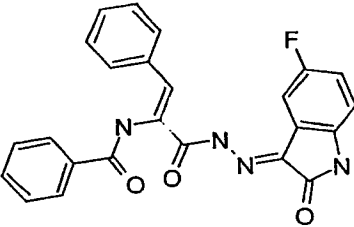
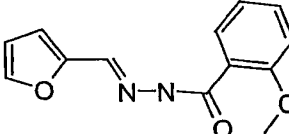
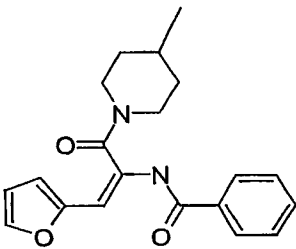
A3.207	 <chem>Cc1cc(oc1)/C=N/NC(=O)c2ccc(F)cc2</chem>
A3.208	 <chem>Cn1nn(C2=CN(C(=N2)[N+](=O)[O-])N3=CC=C(C=C3)[N+](=O)[O-])C4=CC=CC=C4N1</chem>
A3.209	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1C(=O)N2C(=O)N(C2C(=O)c3ccc(C)cc3)C(=O)/C=N/c4ccoc4)C5=CC=CC=C5</chem>
A3.210	 <chem>Cc1cc(oc1)/C=N/NC(=O)c2ccc(cc2N(C(=O)c3cc(Cl)ccc3))C(=O)c4ccccc4</chem>
A3.211	 <chem>Cc1cc(oc1)/C=N/NC(=O)c2cc(OC)ccc2</chem>
A3.212	 <chem>Cc1cc(oc1)/C=N/NC(=O)c2ccc(I)cc2</chem>
A3.213	 <chem>Cc1cc(oc1)/C=N/NC2=CN(C(=N2)C3=CC=CC=C3S)C4=CC=CC=C4</chem>

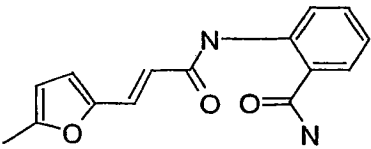
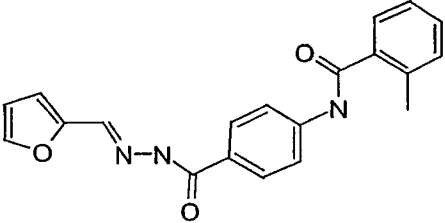
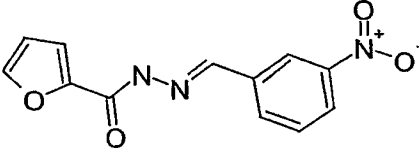
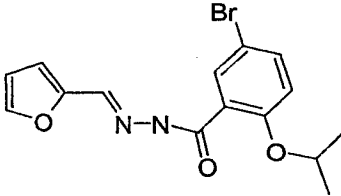
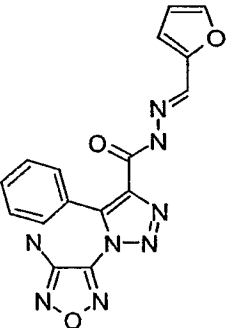
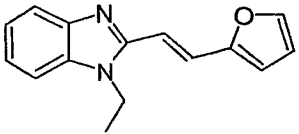
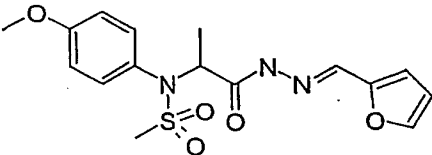
A3.214	
A3.215	
A3.216a	
A3.216b	
A3.217	
A3.218	
A3.219	

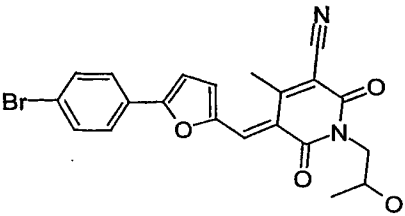
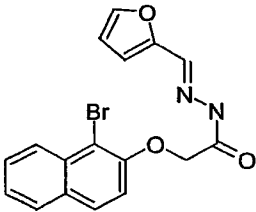
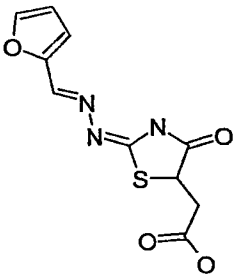
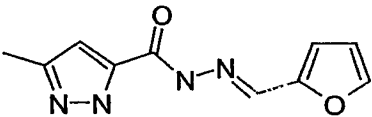
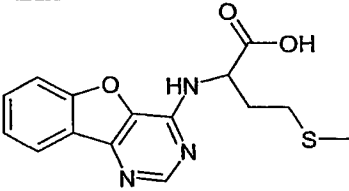
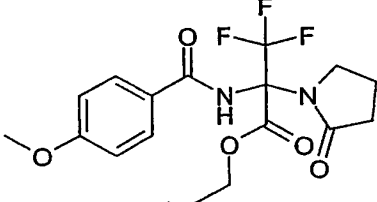
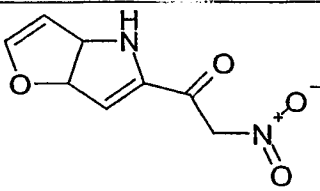
A3.220	
A3.221	
A3.222	
A3.223	
A3.224	
A3.225	
A3.226	

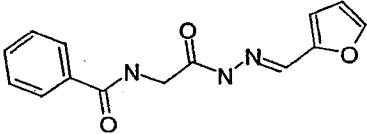
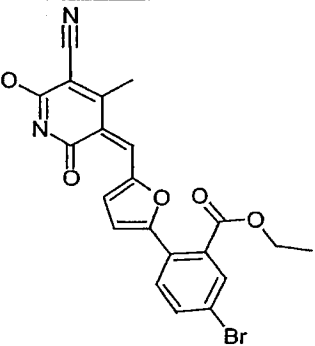
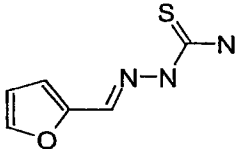
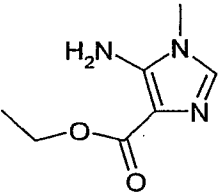
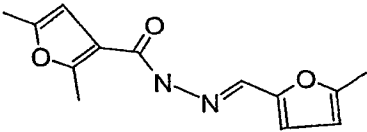
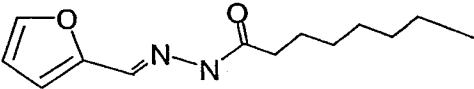
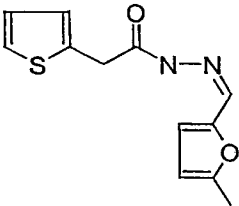
A3.227	
A3.228	
A3.229	
A3.230	
A3.231	
A3.232	

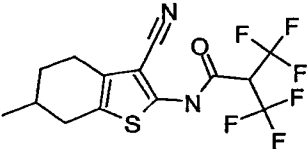
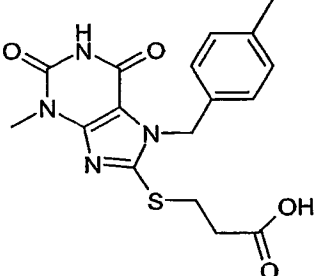
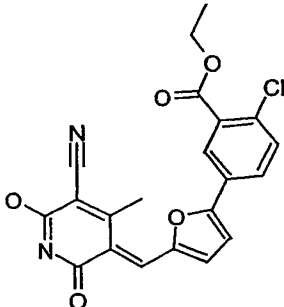
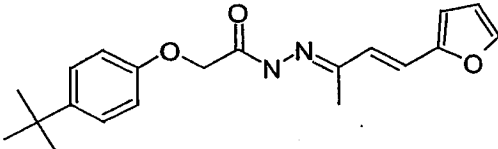
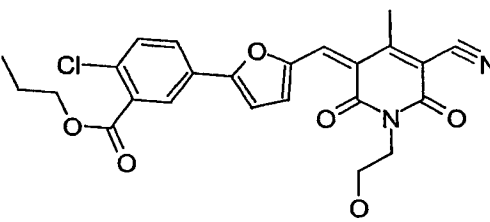
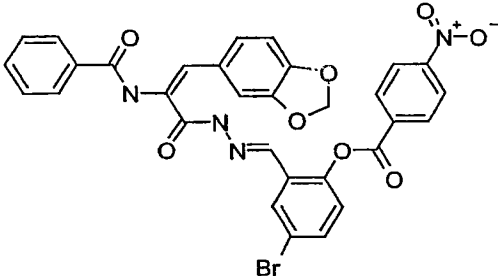
A3.233	
A3.234	
A3.235	
A3.236	
A3.237	
A3.238	

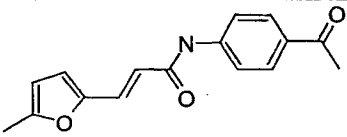
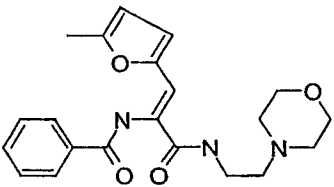
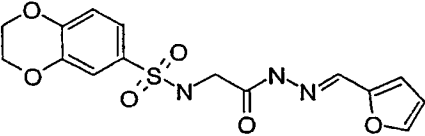
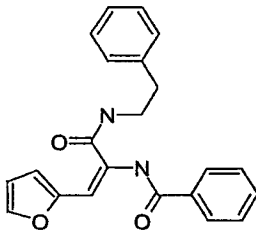
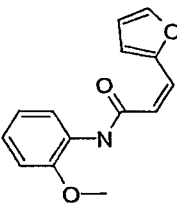
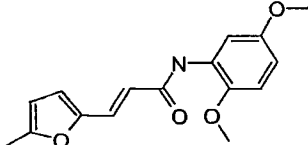
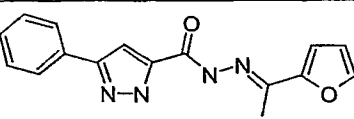
A3.239	
A3.240	
A3.241	
A3.242	
A3.243	
A3.244	

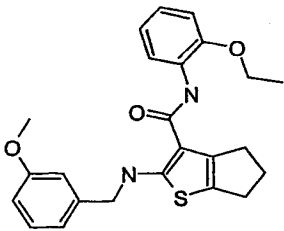
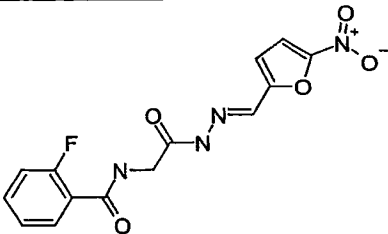
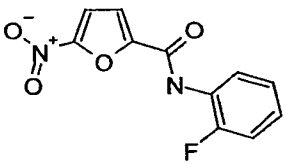
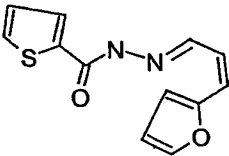
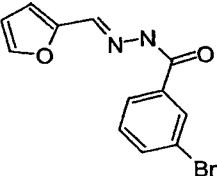
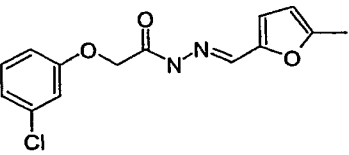
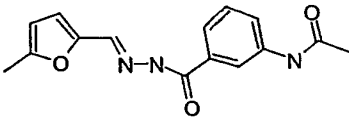
A3.245	
A3.246	
A3.247	
A3.248	
A3.249	
A3.250	
A3.251	

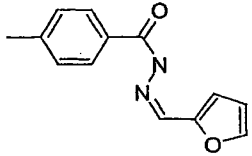
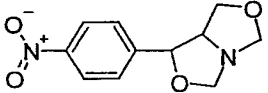
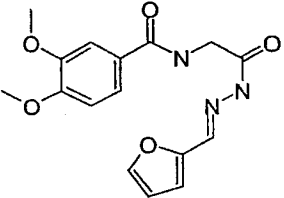
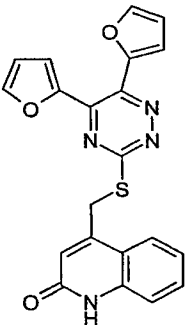
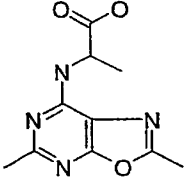
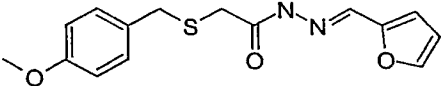
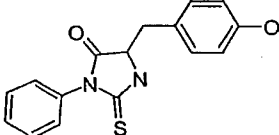
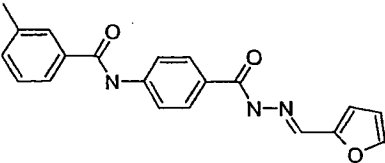
A3.252	
A3.253	
A3.254	
A3.255	
A3.256	
A3.257	
A3.258	

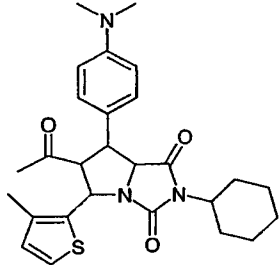
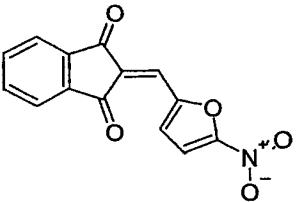
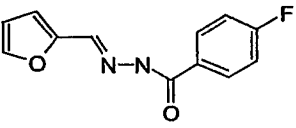
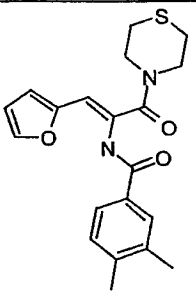
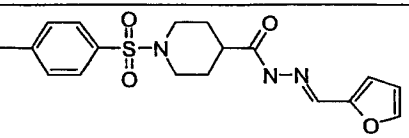
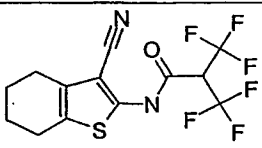
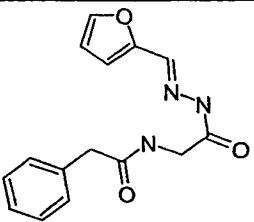
A3.259	 <chem>O=C(NC(=O)N=N/C=C1C=CC=O1)c2ccccc2</chem>
A3.260	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Br)cc1-c2ccoc2/C=C3C(=O)N(C#N)C(=O)N3</chem>
A3.261	 <chem>C1=CC=C(C=C1O)/C=N/N=C=S</chem>
A3.262	 <chem>CCOC(=O)c1cnc(C)n1N</chem>
A3.263	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C=C1O)C(=O)N=N/C=C2C=CC(=C2)OC)C</chem>
A3.264	 <chem>CCCCCCCCC(=O)N=N/C=C1C=CC=O1</chem>
A3.265	 <chem>C1=CC=C(C=C1O)/C=N/N=C(=C2C=CC=C2S)CC3=CC=CC=C3</chem>

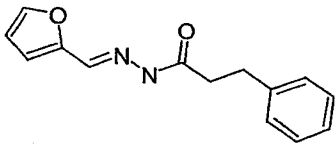
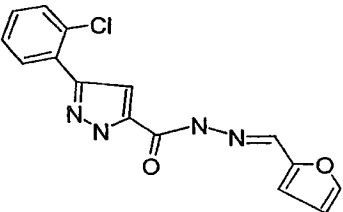
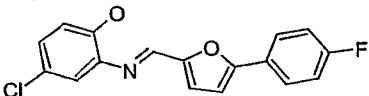
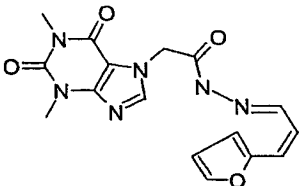
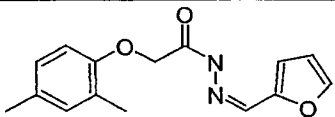
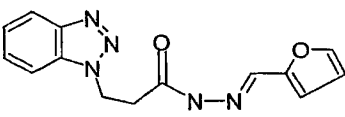
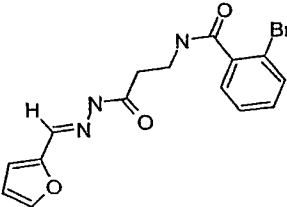
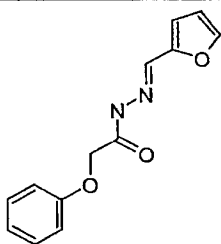
A3.266	
A3.267	
A3.268	
A3.269	
A3.270	
A3.271	

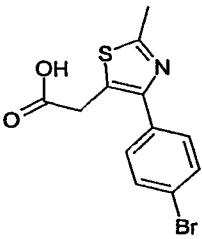
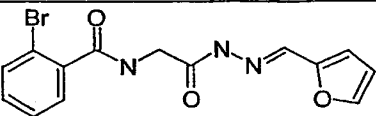
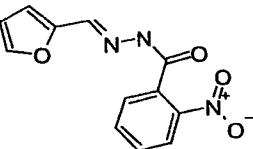
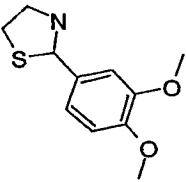
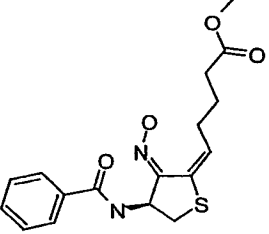
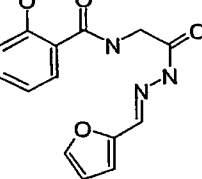
A3.272	
A3.273	
A3.274	
A3.275	
A3.276	
A3.277	
A3.278	

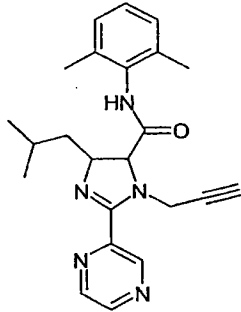
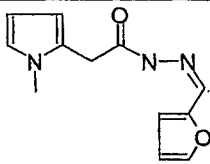
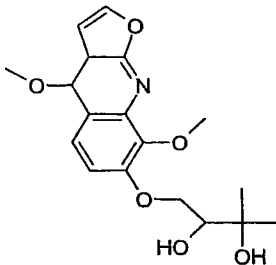
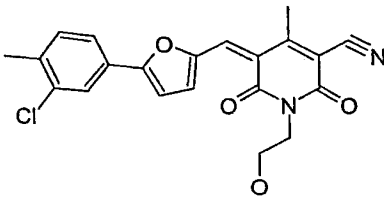
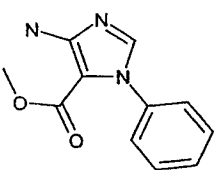
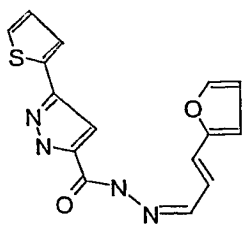
A3.279	
A3.280	
A3.281	
A3.282	
A3.283	
A3.284	
A3.285	

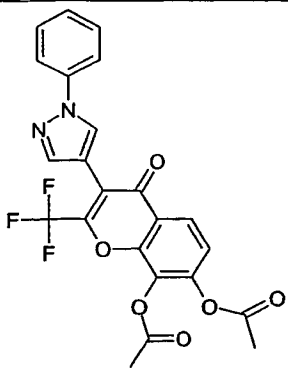
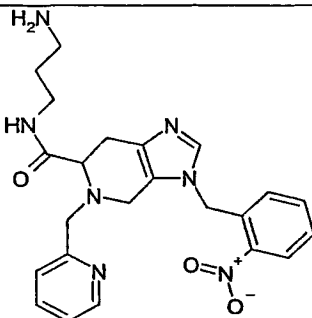
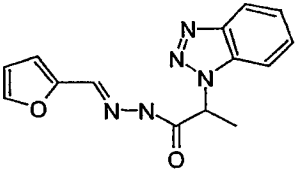
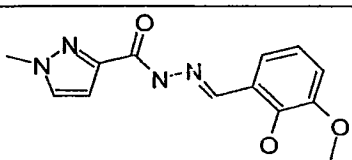
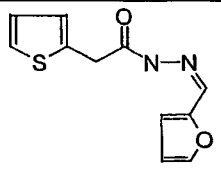
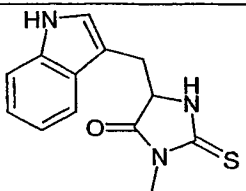
A3.286	
A3.287	
A3.288	
A3.289	
A3.290	
A3.291	
A3.292	
A3.293	

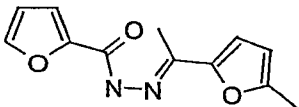
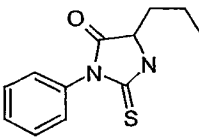
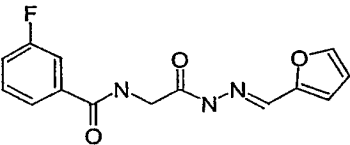
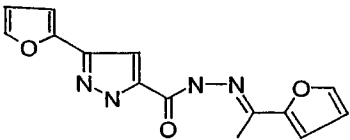
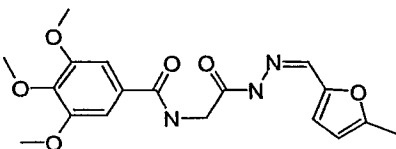
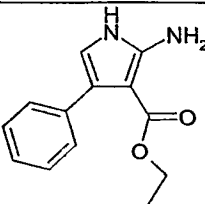
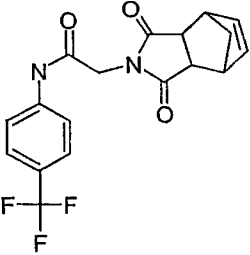
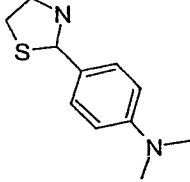
A3.294	
A3.295	
A3.296	
A3.297	
A3.298	
A3.299	
A3.300	

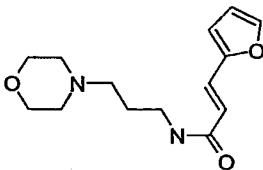
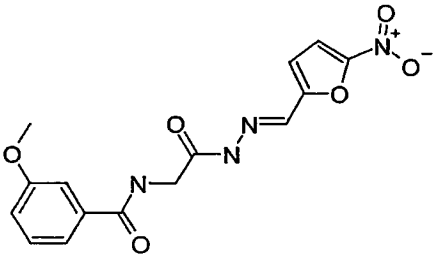
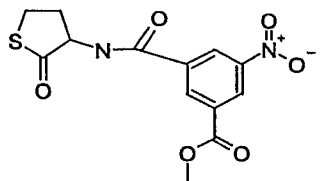
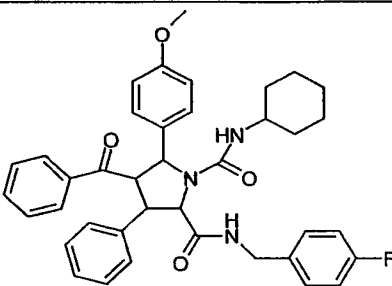
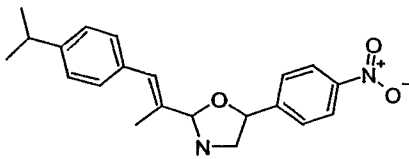
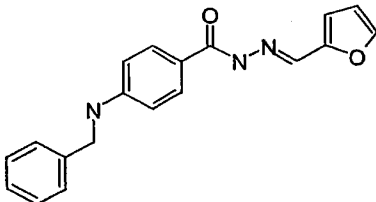
A3.302	
A3.303	
A3.305	
A3.307	
A3.309	
A3.310	
A3.311	
A3.312	

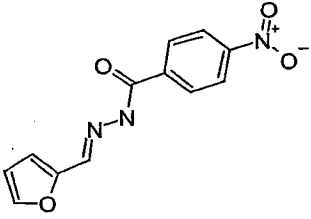
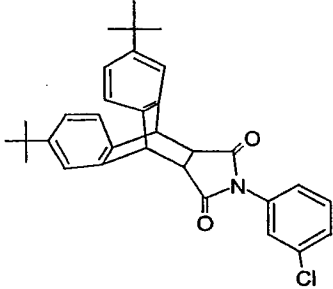
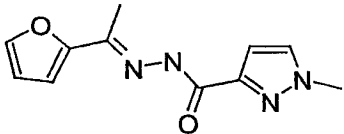
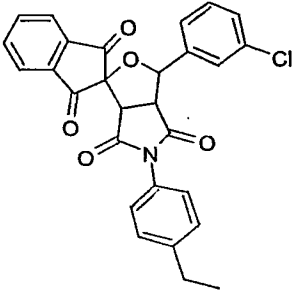
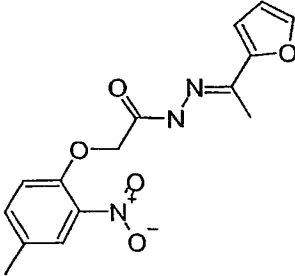
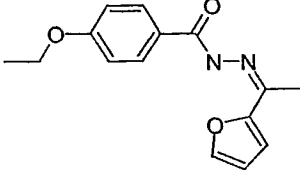
A3.313	
A3.314	
A3.315	
A3.316	
A3.317	
A3.318	

A3.319	
A3.320	
A3.321	
A3.322	
A3.323	
A3.324	

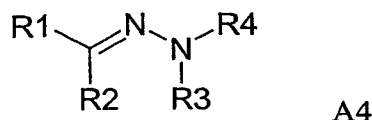
A3.325	 <chem>CC(=O)OC1=C(C(=O)OC)C2=CC=C(C=C2OC1=CC=C2C(F)(F)F)c3cc(C4=CC=CC=C4N5C=CC=N5)nn3</chem>
A3.326	 <chem>NCCNC(=O)N1C(CCN1Cc2ccncc2)c3nc4c(ncn4Cc5cc([N+](=O)[O-])ccc5)nn3</chem>
A3.327	 <chem>CC(=O)N1=NN=C2C=CC=CC12N=Nc3ccoc3</chem>
A3.328	 <chem>CC1=CN=C(C=C1)C(=O)N=Nc2ccc(OC)c(O)c2</chem>
A3.329	 <chem>c1ccoc1C=NNC(=O)Cc2ccsc2</chem>
A3.330	 <chem>CNC(=S)N1C(=O)C2=CC=C3C(=C2)N=CC3=C1</chem>

A3.331	
A3.332	
A3.333	
A3.334	
A3.335	
A3.336	
A3.337	
A3.338	

A3.339	
A3.340	
A3.341	
A3.342	
A3.345	
A3.346	

A3.347	
A3.348	
A3.349	
A3.350	
A3.351	
A3.352	

7. Verbindungen der allgemeinen Formel A4

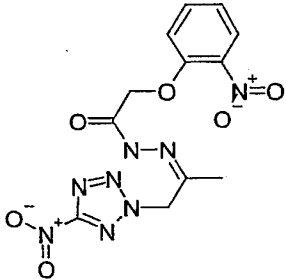
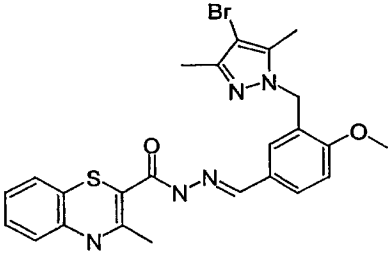
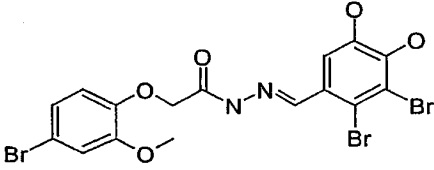
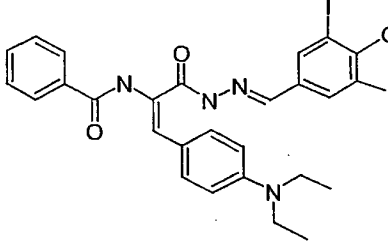
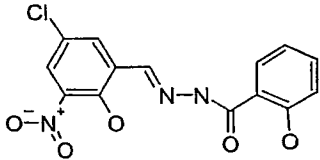


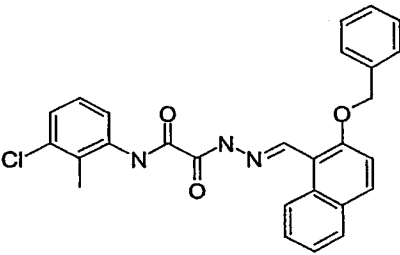
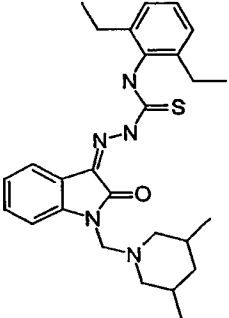
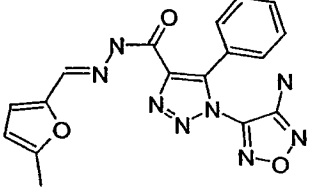
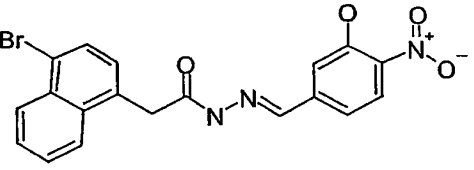
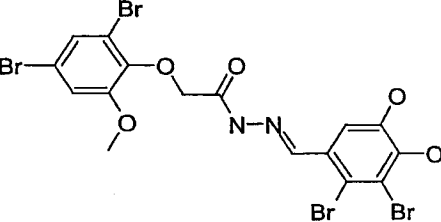
worin

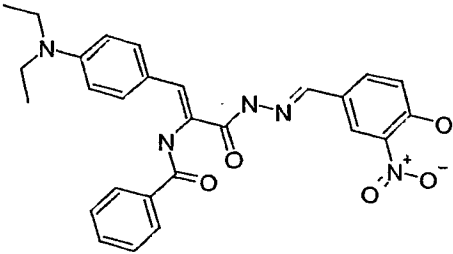
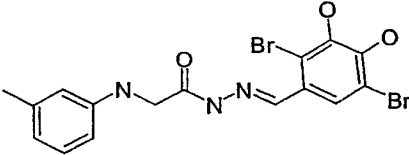
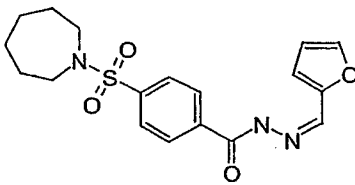
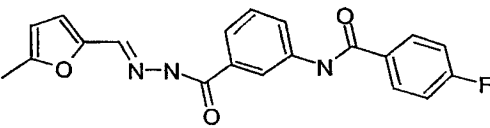
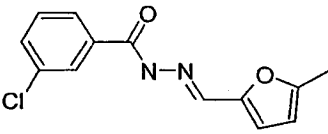
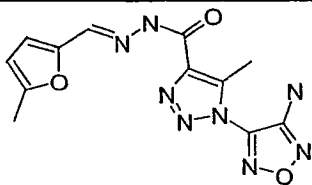
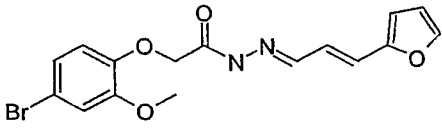
- R1, R2, R3 und R4 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A4 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A4 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

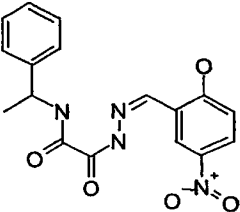
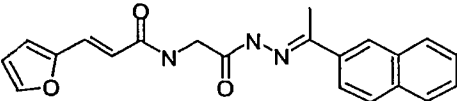
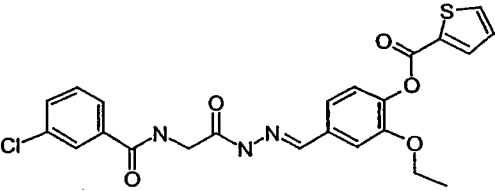
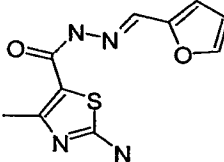
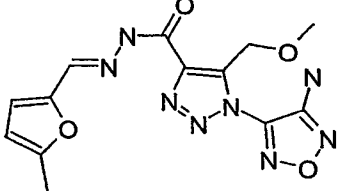
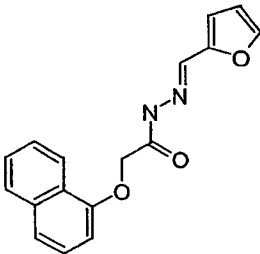
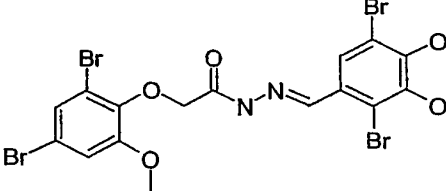
8. Verbindungen der allgemeinen Formel A4 nach Anspruch 7 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A4 nach Table 4, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

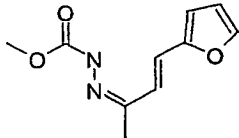
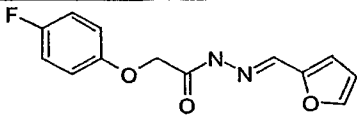
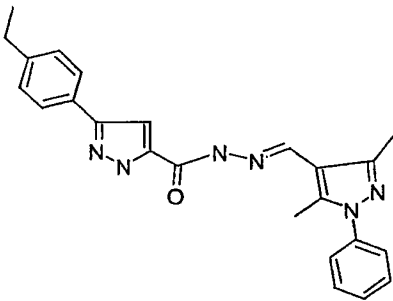
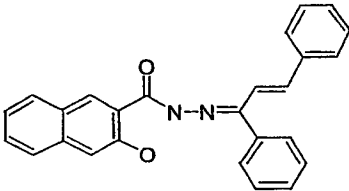
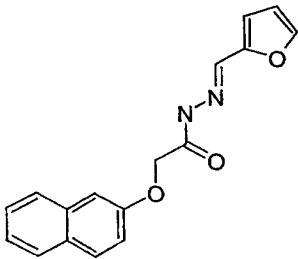
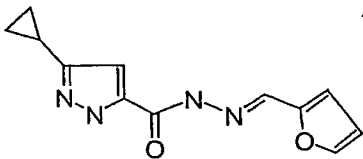
Table 4:

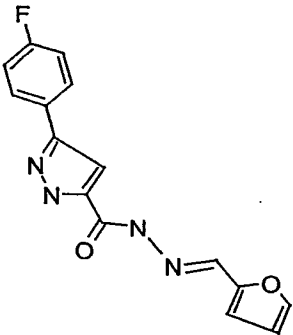
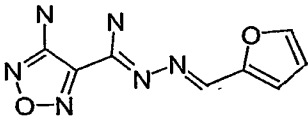
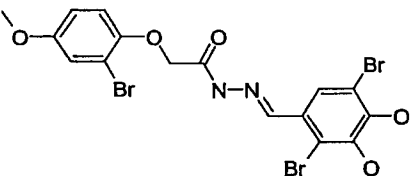
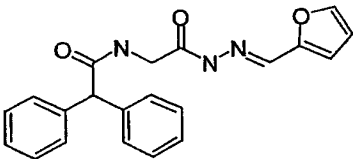
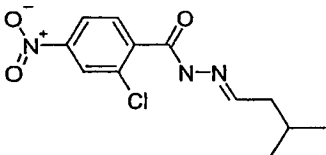
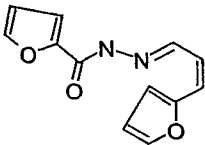
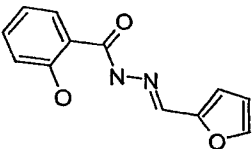
Compound ID.	Structure
A4.001	
A4.002	
A4.003	
A4.004	
A4.005	

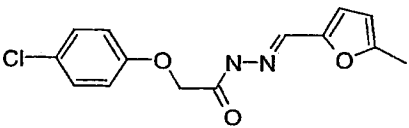
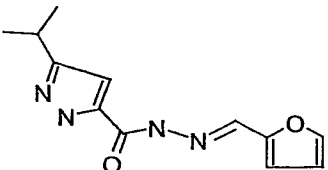
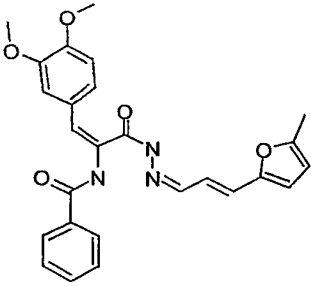
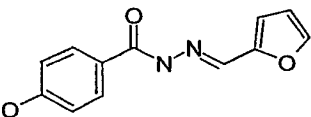
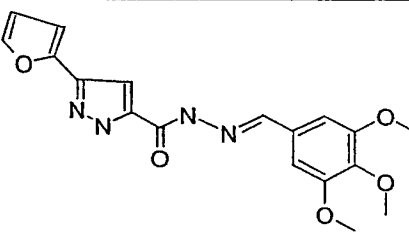
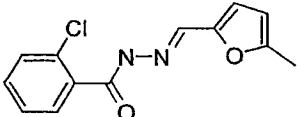
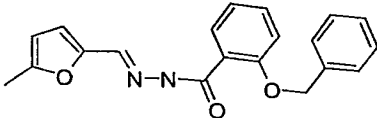
A4.006	
A4.007	
A4.008	
A4.009	
A4.010	

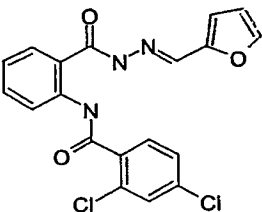
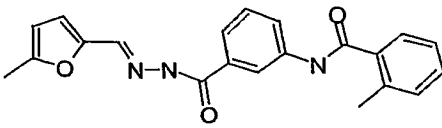
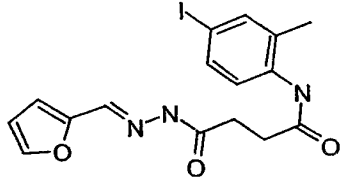
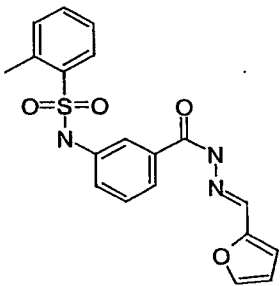
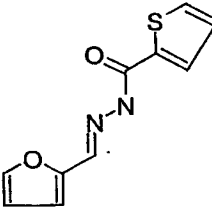
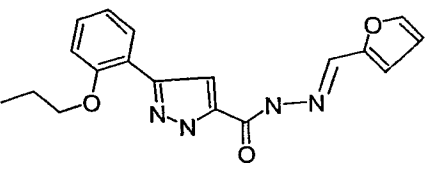
A4.011	
A4.012	
A4.013	
A4.014	
A4.015	
A4.016	
A4.017	

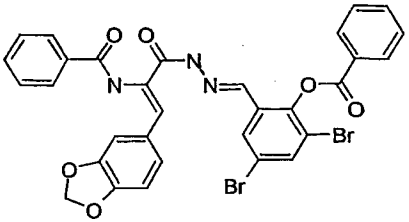
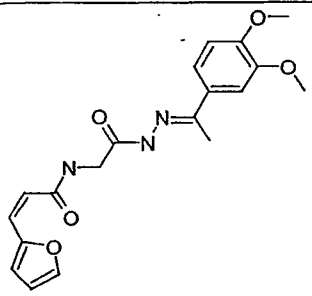
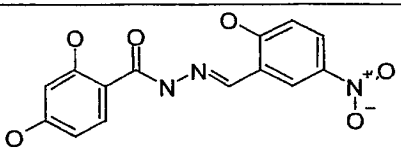
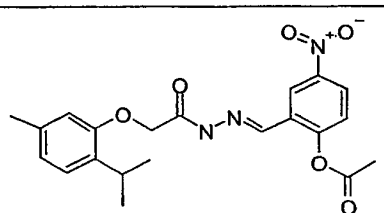
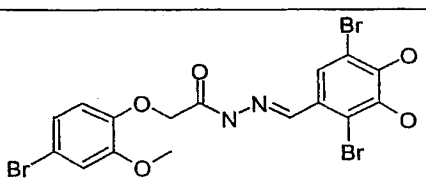
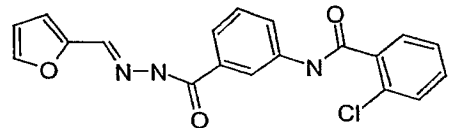
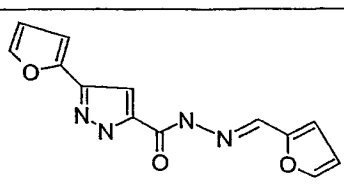
A4.018	
A4.019	
A4.020	
A4.021	
A4.022	
A4.023	
A4.024	

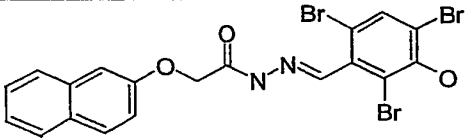
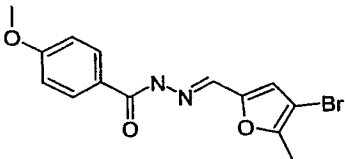
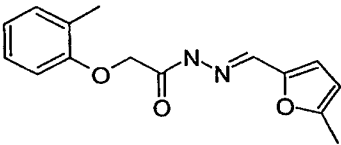
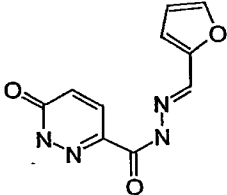
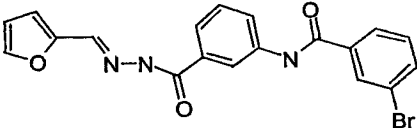
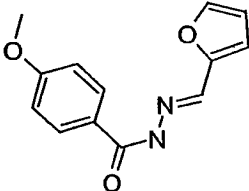
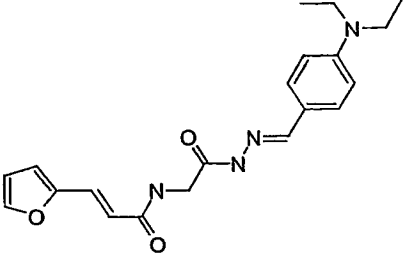
A4.025	
A4.026	
A4.027	
A4.028	
A4.029	
A4.030	

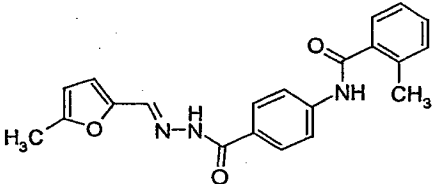
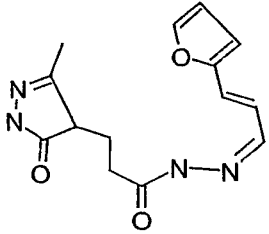
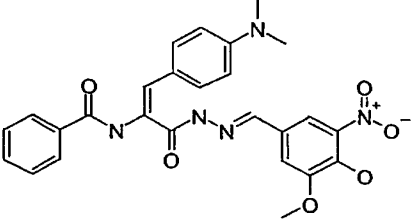
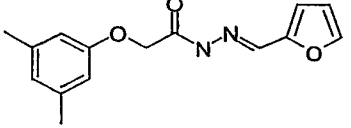
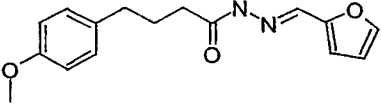
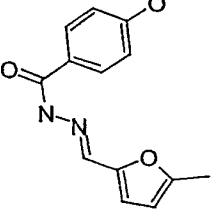
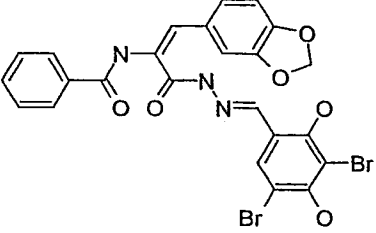
A4.031	
A4.032	
A4.033	
A4.034	
A4.035	
A4.036	
A4.037	

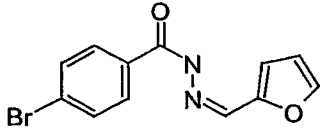
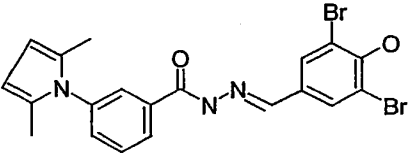
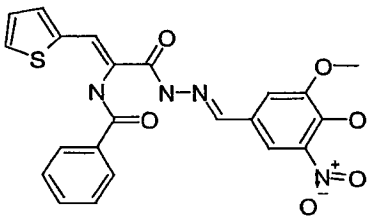
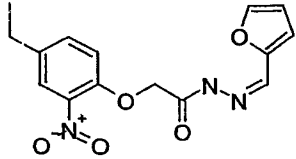
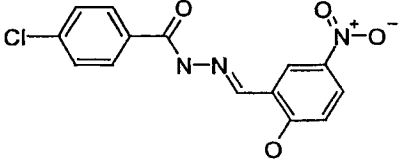
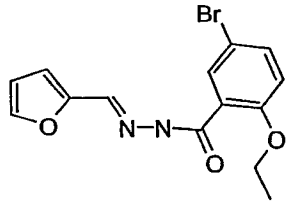
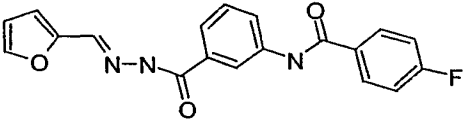
A4.038	
A4.040	
A4.041	
A4.042	
A4.043	
A4.044	
A4.045	

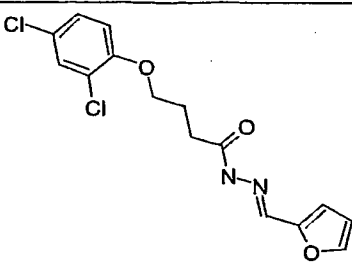
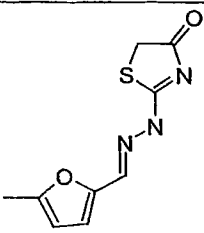
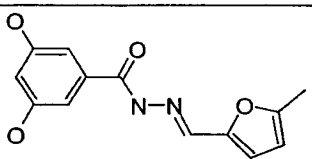
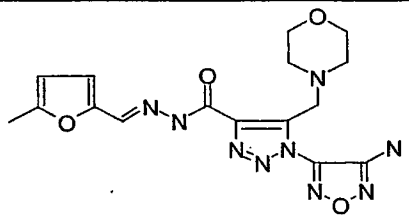
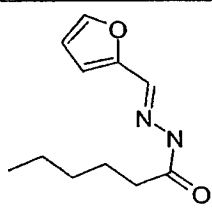
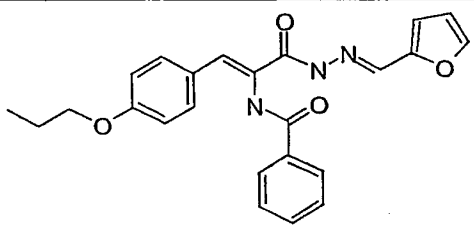
A4.046	
A4.047	
A4.048	
A4.049	
A4.050	
A4.051	

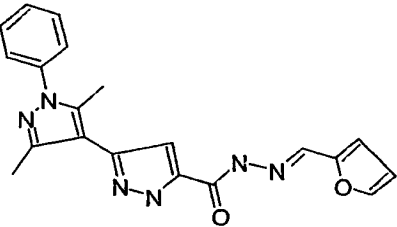
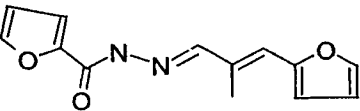
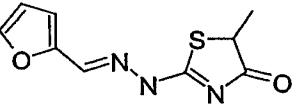
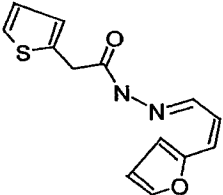
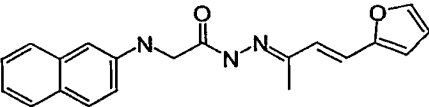
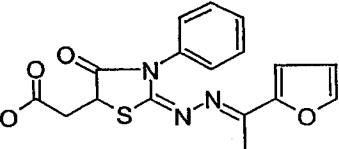
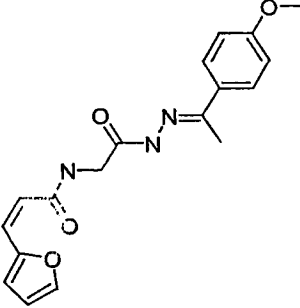
A4.052	
A4.053	
A4.054	
A4.055	
A4.056	
A4.057	
A4.058	

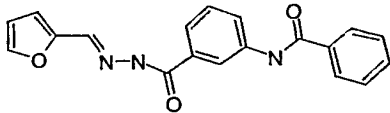
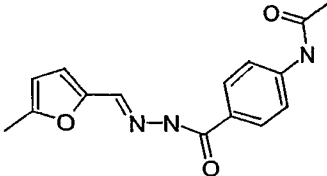
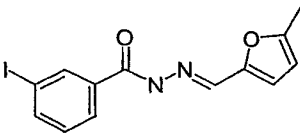
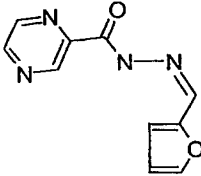
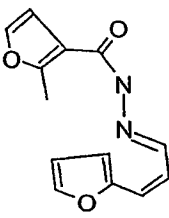
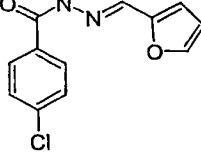
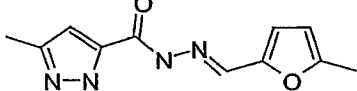
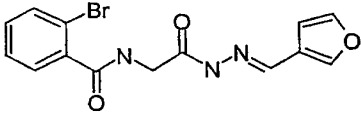
A4.059	
A4.060	
A4.061	
A4.063	
A4.064	
A4.065	
A4.066	

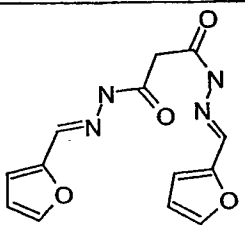
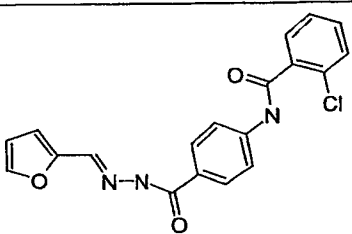
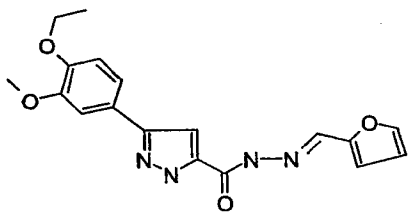
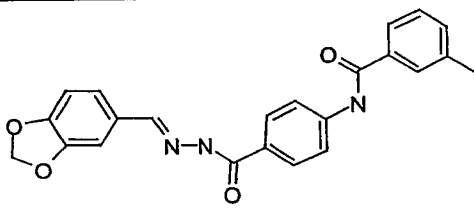
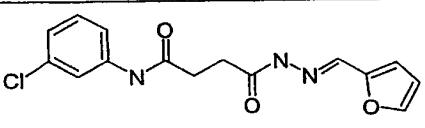
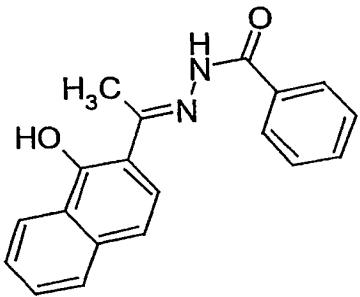
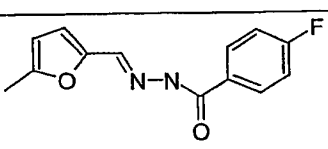
A4.067	
A4.068	
A4.069	
A4.070	
A4.071	
A4.072	
A4.073	

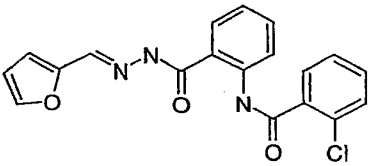
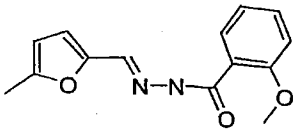
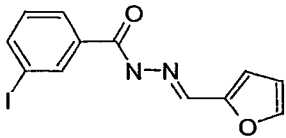
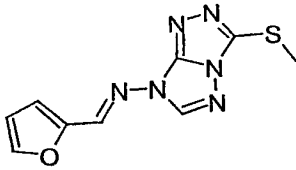
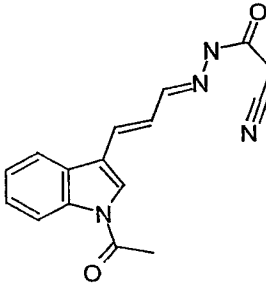
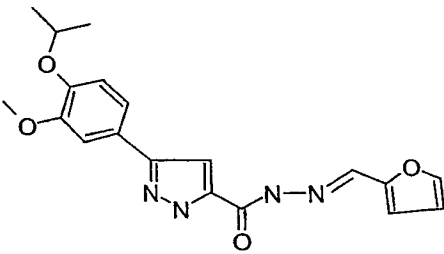
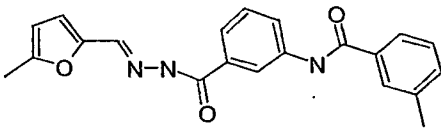
A4.074	
A4.075	
A4.076	
A4.077	
A4.078	
A4.079	
A4.080	

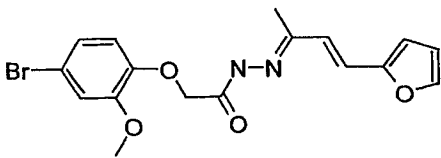
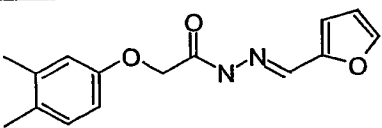
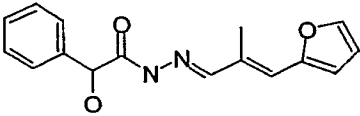
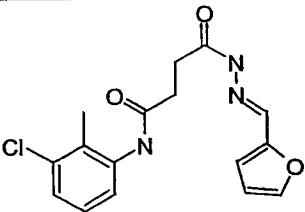
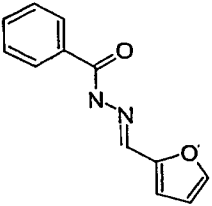
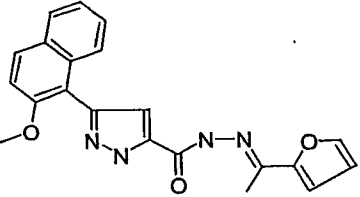
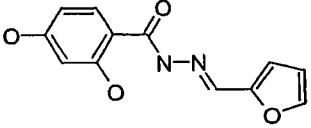
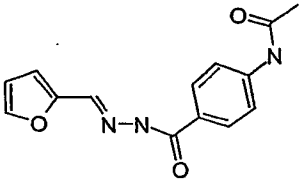
A4.081	
A4.082	
A4.083	
A4.084	
A4.085	
A4.086	

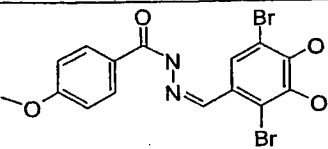
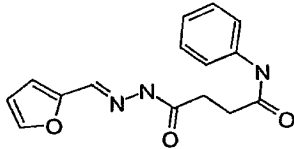
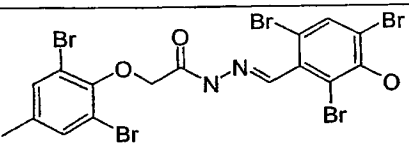
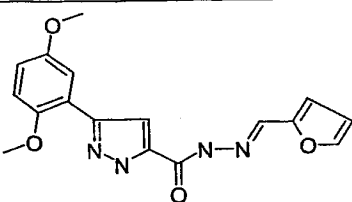
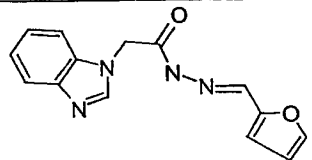
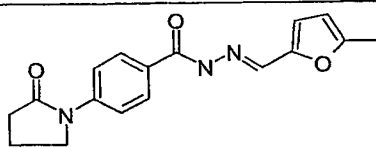
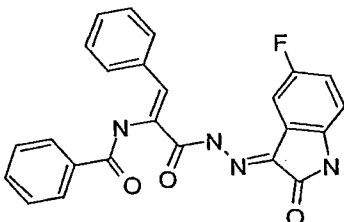
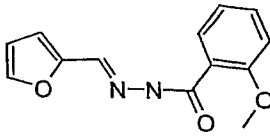
A4.087	
A4.088	
A4.089	
A4.090	
A4.091	
A4.092	
A4.093	

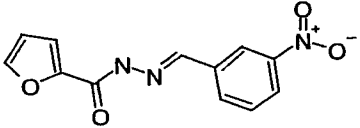
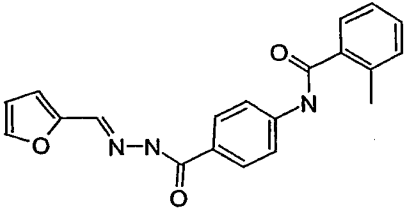
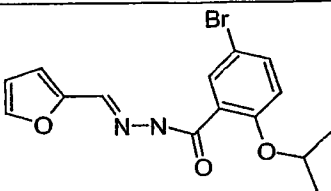
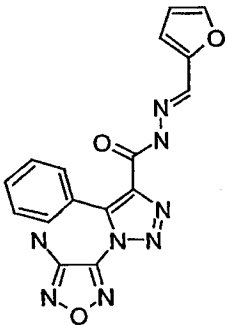
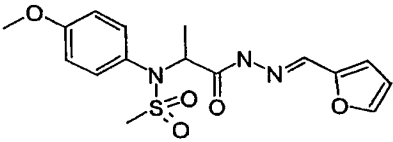
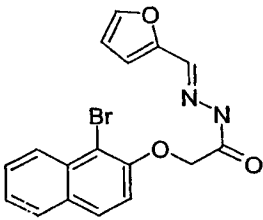
A4.094	
A4.095	
A4.096	
A4.097	
A4.098	
A4.099	
A4.100	
A4.101	

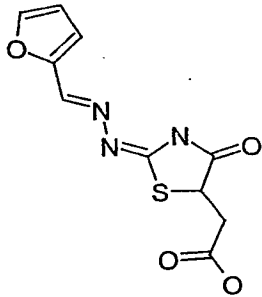
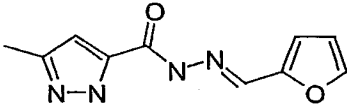
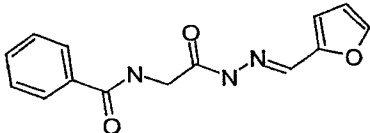
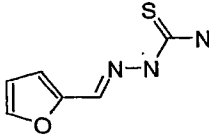
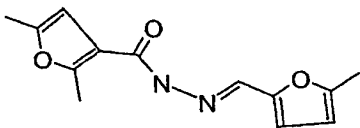
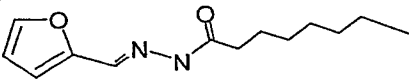
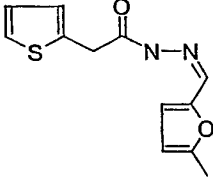
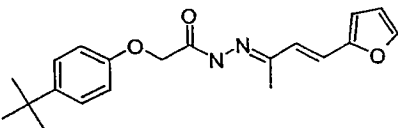
A4.102	
A4.103	
A4.104	
A4.105	
A4.106	
A4.107	
A4.108	

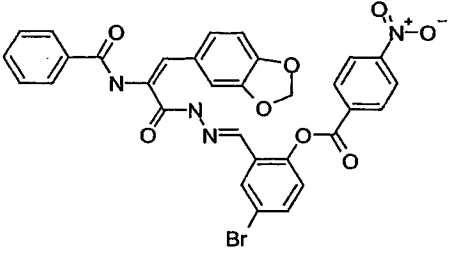
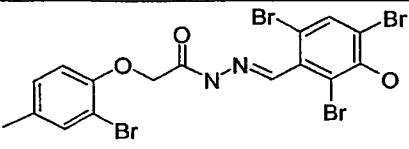
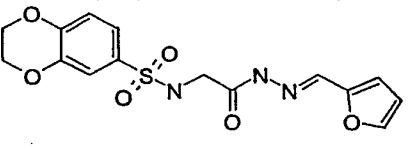
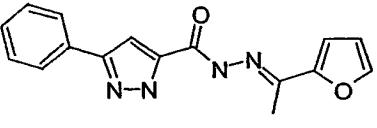
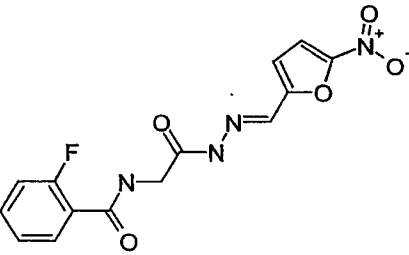
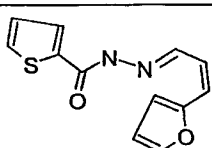
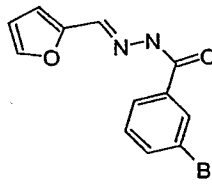
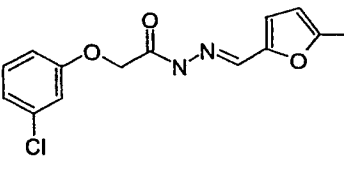
A4.109	
A4.110	
A4.111	
A4.112	
A4.113	
A4.114	
A4.115	

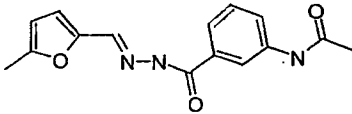
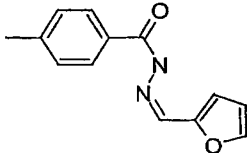
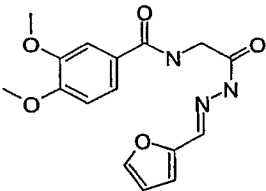
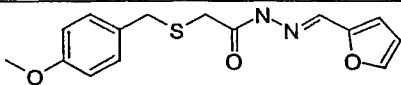
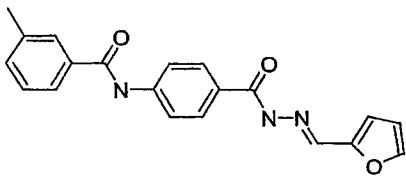
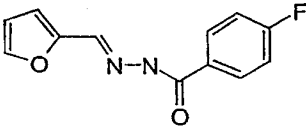
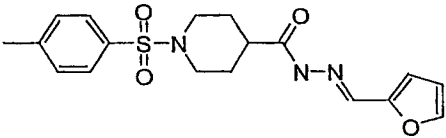
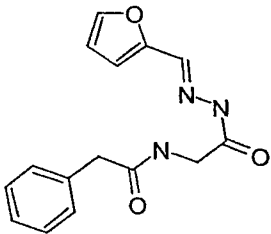
A4.116	
A4.117	
A4.118	
A4.119	
A4.120	
A4.121	
A4.122	
A4.123	

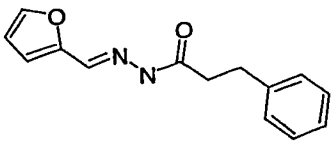
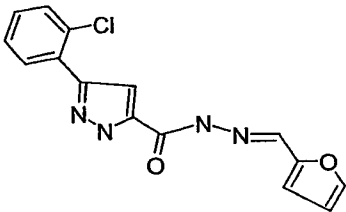
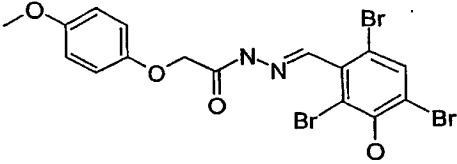
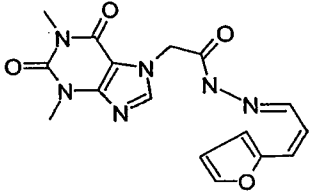
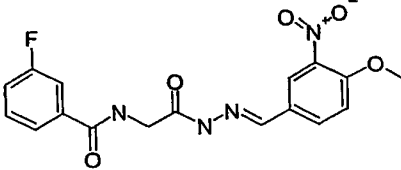
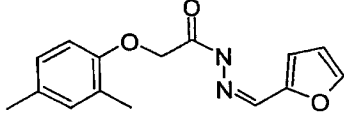
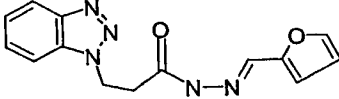
A4.124	
A4.125	
A4.126	
A4.127	
A4.128	
A4.129	
A4.130	
A4.131	

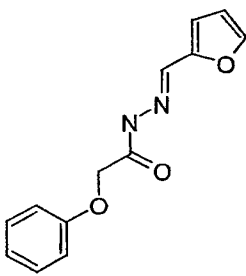
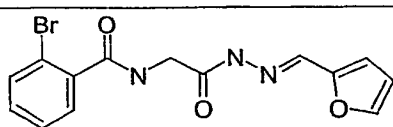
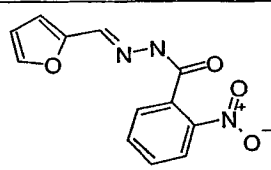
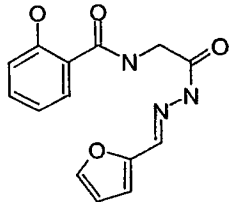
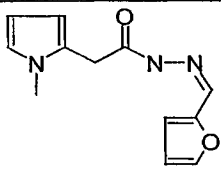
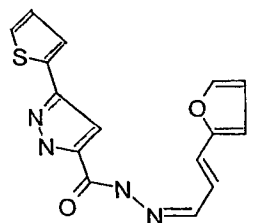
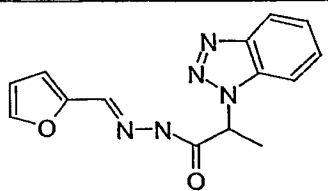
A4.132	
A4.133	
A4.134	
A4.135	
A4.136	
A4.137	

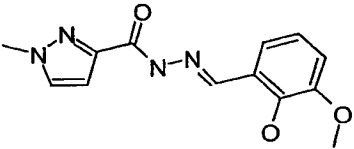
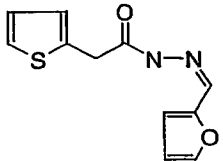
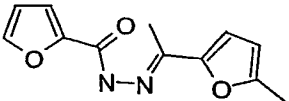
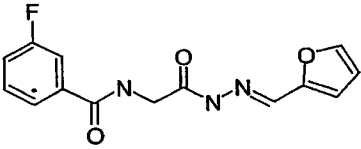
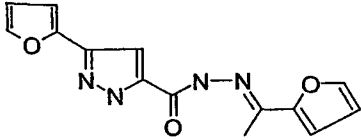
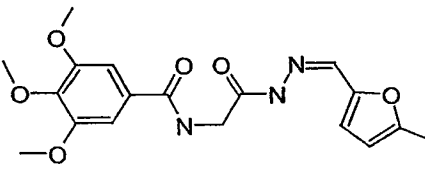
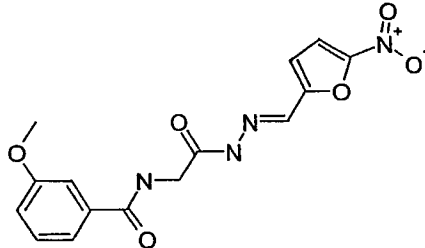
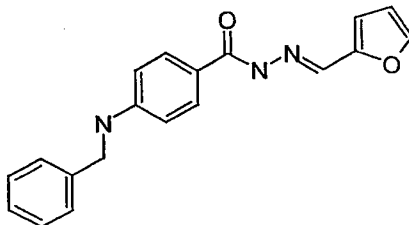
A4.138	
A4.139	
A4.140	
A4.141	
A4.142	
A4.143	
A4.144	
A4.145	

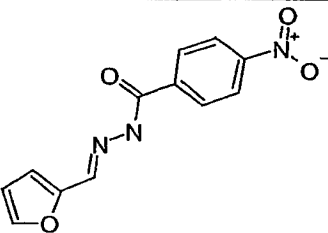
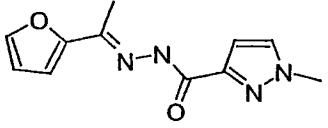
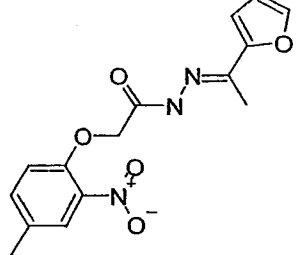
A4.146	
A4.147	
A4.148	
A4.149	
A4.150	
A4.151	
A4.152	
A4.153	

A4.154	
A4.155	
A4.156	
A4.157	
A4.158	
A4.159	
A4.160	
A4.161	

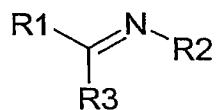
A4.162	
A4.163	
A4.164	
A4.166	
A4.167	
A4.168	
A4.169	

A4.170	
A4.171	
A4.172	
A4.173	
A4.174	
A4.175	
A4.176	

A4.177	
A4.178	
A4.179	
A4.180	
A4.181	
A4.182	
A4.183	
A4.184	

A4.185	
A4.186	
A4.187	

9. Verbindungen der allgemeinen Formel A5



A5

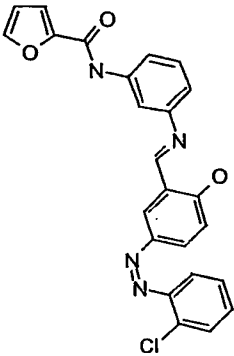
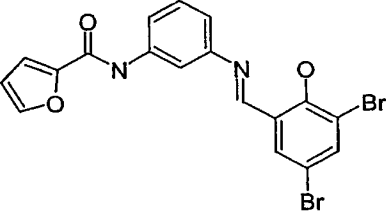
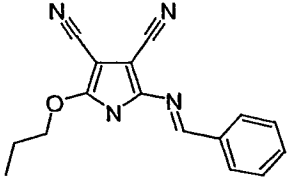
worin

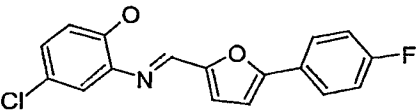
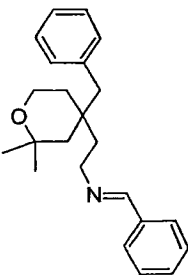
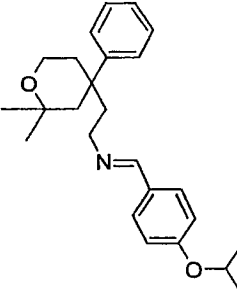
- R1, R2 und R3 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A5 verbunden sind

- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A5 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

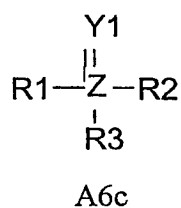
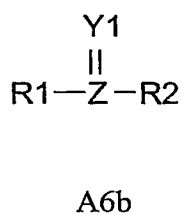
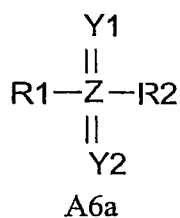
10. Verbindungen der allgemeinen Formel A5 nach Anspruch 9 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A5 nach Table 5, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 5:

Compound ID.	Structure
A5.001	
A5.003	
A5.004	

A5.005	
A5.006	
A5.007	

11. Verbindungen der allgemeinen Formel A6 (= A6a, A6b oder A6c)



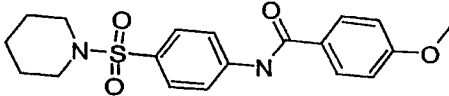
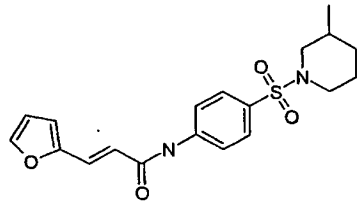
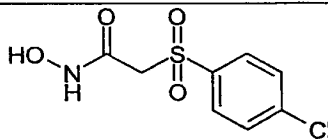
worin

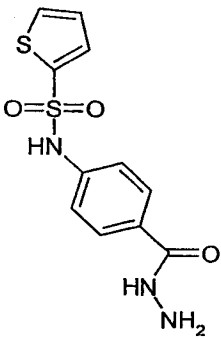
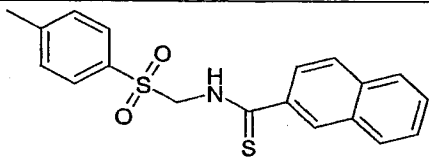
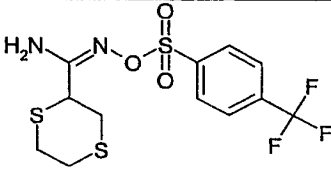
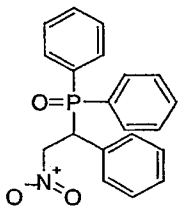
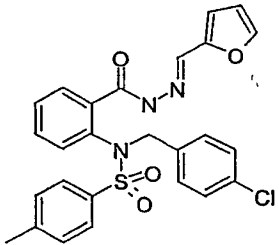
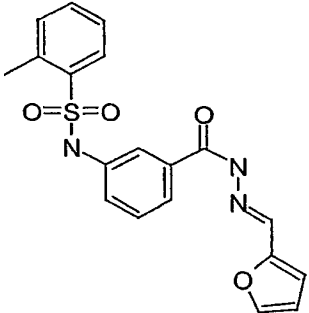
- Y1 und Y2 für O, S, NH, NR4 oder NR5 stehen können;
- Z für S oder P stehen kann;
- R1 bis R5 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubsti-

- tuierterem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formeln A6a, A6b und A6c verbunden sind;
 - und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formeln A6a, A6b und A6c und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

12. Verbindungen der allgemeinen Formeln A6 (= A6a, A6b oder A6c) nach Anspruch 11 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschließlich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A6 nach Table 6, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

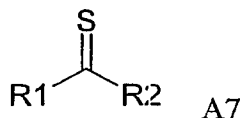
Table 6:

Compound ID.	Structure
A6.001	
A6.002	
A6.003	

A6.004	 <chem>O=S(=O)(c1ccsc1)Nc2ccc(cc2)C(=O)NN</chem>
A6.005	 <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NC(=S)c2ccccc2</chem>
A6.006	 <chem>Nc1nc(N)sc1S(=O)(=O)c2ccc(cc2)C(F)(F)F</chem>
A6.007	 <chem>O=P(c1ccccc1)(c2ccccc2)C(c3ccccc3)[N+](=O)[O-]</chem>
A6.008	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(Cl)cc2)S(=O)(=O)c3ccc(cc3)N1C(=O)N=Nc4ccoc4</chem>
A6.009	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(Cl)cc2)S(=O)(=O)c3ccc(cc3)N1C(=O)N=Nc4ccoc4</chem>

A6.010	
A6.011	
A6.012	
A6.013	
A6.015	
A6.016	
A6.017	

13. Verbindungen der allgemeinen Formel A7

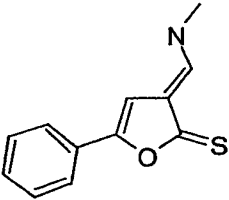
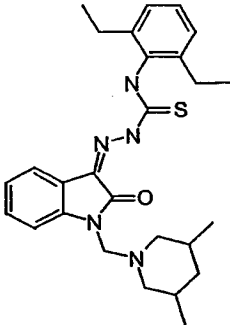
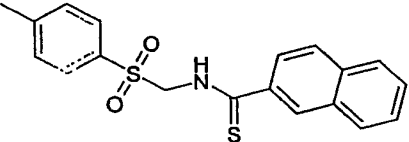
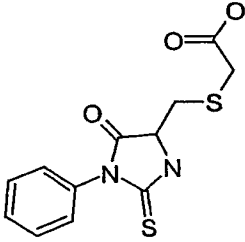
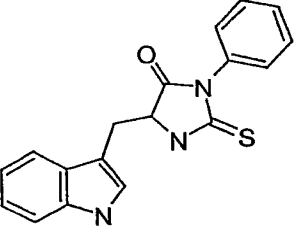


worin

- R1 und R2 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino;
- und die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A7 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A7 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

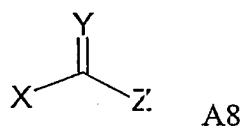
14. Verbindungen der allgemeinen Formel A7 nach Anspruch 13 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A7 nach Table 7, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 7:

Compound ID.	Structure
A7.001	 <chem>CN=C1C(=O)SC1c2ccccc2</chem>
A7.002	 <chem>CC1=CC=C(C)N(C1)C(=O)SC2=CN=CN(C2)C3=CC=C(C)C=C3C</chem>
A7.004	 <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NC(=O)SC2=CN=CN2c3ccccc3</chem>
A7.005	 <chem>O=C(OC)SCC1C(=O)N(C1)c2ccccc2</chem>
A7.006	 <chem>O=C1N(C(=O)N1)C(=O)SC2=CN=CN2c3ccccc3</chem>

A7.007	
A7.008	
A7.010	
A7.011	
A7.012	

15. Verbindungen der allgemeinen Formel A8



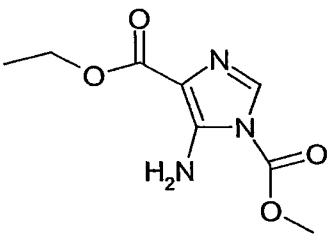
worin

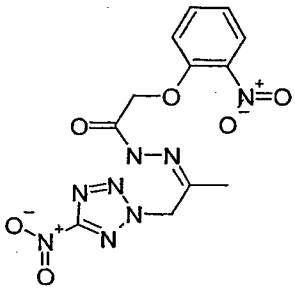
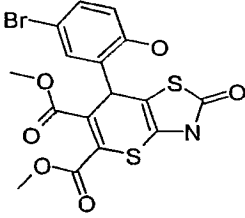
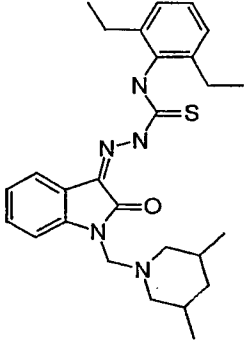
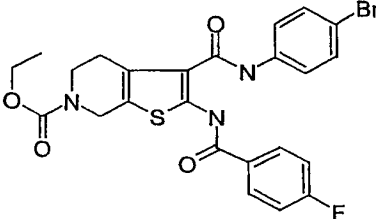
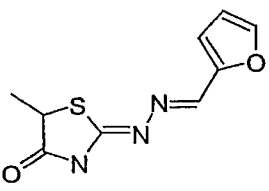
- X und Z gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl und Amino (NH₂, NHR₁, NR₁R₂);

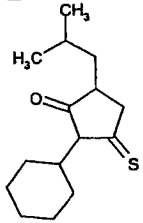
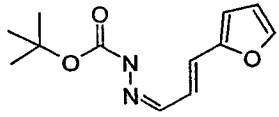
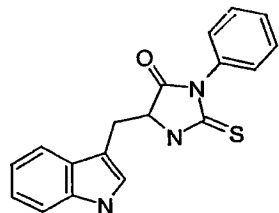
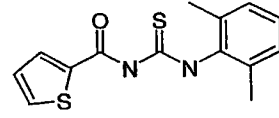
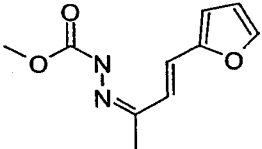
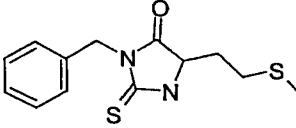
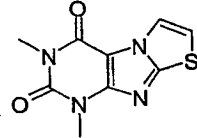
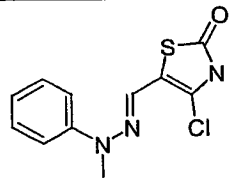
- Y für O, S oder NR₃ steht;
- R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A8 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A8 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

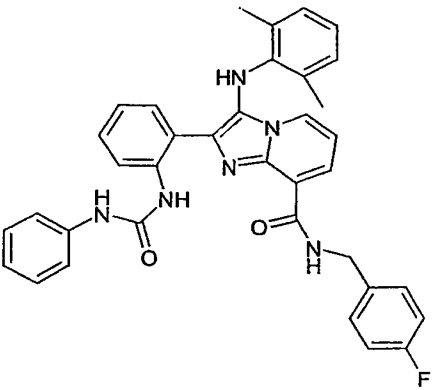
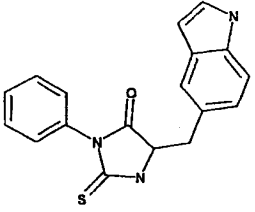
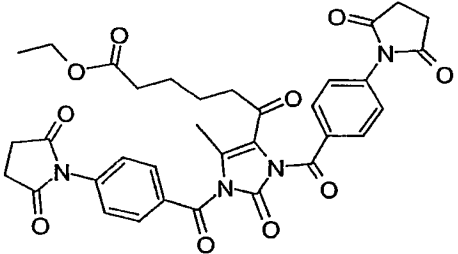
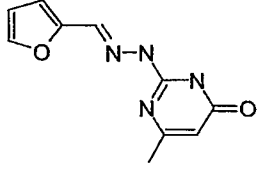
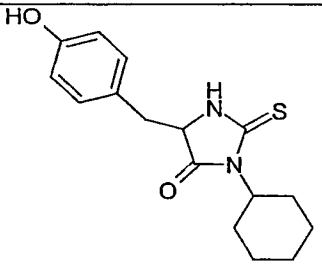
16. Verbindungen der allgemeinen Formel A8 nach Anspruch 15 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A8 nach Table 8, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

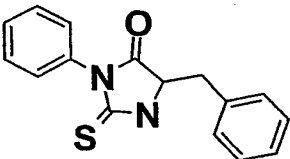
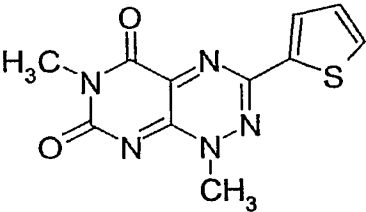
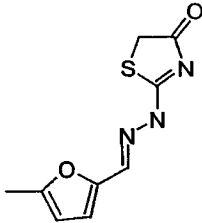
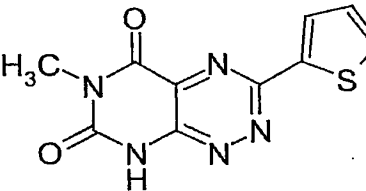
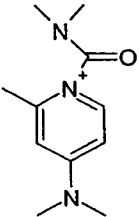
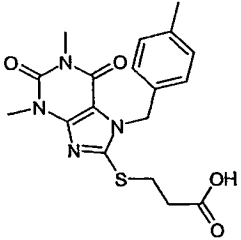
Table 8:

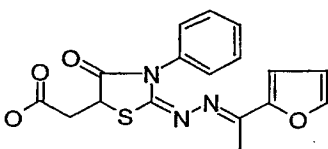
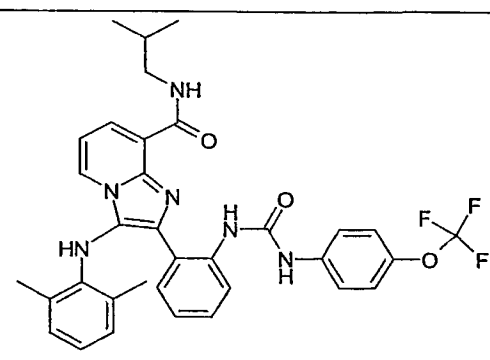
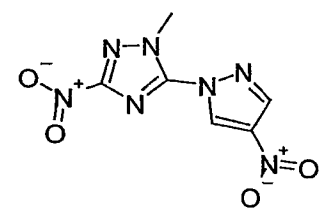
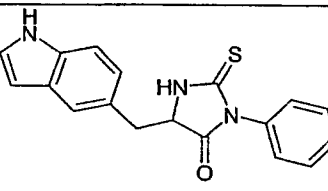
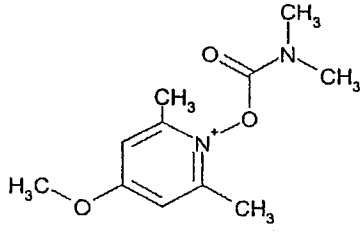
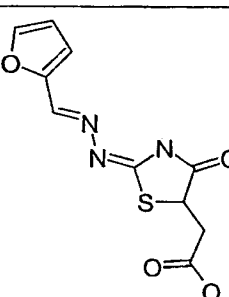
Compound ID.	Structure
A8.001	

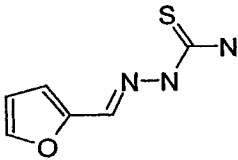
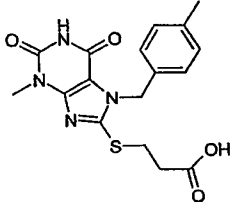
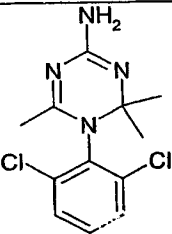
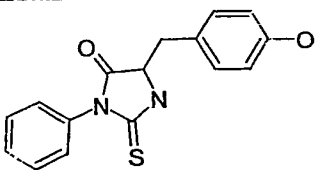
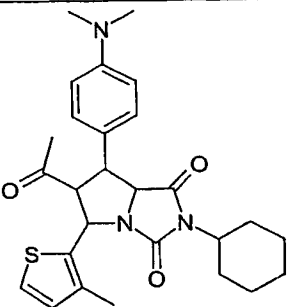
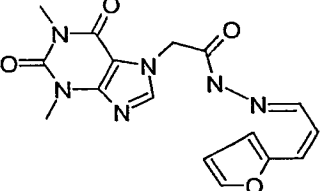
A8.002	
A8.003	
A8.004	
A8.005	
A8.006	

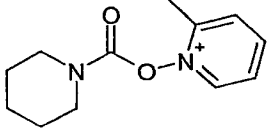
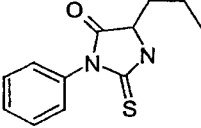
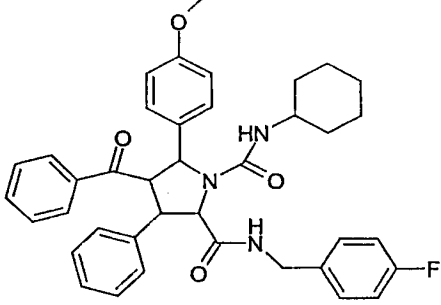
A8.007	
A8.008	
A8.009	
A8.010	
A8.011	
A8.012	
A8.013	
A8.014	

A8.015	
A8.016	
A8.017	
A8.018	
A8.019	

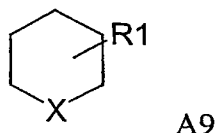
A8.020	 <chem>O=C1N(Cc2ccccc2)C(S)=N1c3ccccc3</chem>
A8.021	 <chem>CN1C=NC2=C(N1C(=O)N)N=NC2c3ccsc3</chem>
A8.022	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C=CNN2C(=O)SC=N2</chem>
A8.023	 <chem>CN1C=NC2=C(N1C(=O)N)N=NC2c3ccsc3</chem>
A8.024	 <chem>CN(C)C(=O)N(C)(C)C1=CC=C(C=C1)N(C)C</chem>
A8.025	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2)C3=NC(SCC(=O)O)=N3</chem>

A8.026	
A8.027	
A8.028	
A8.029	
A8.030	
A8.031	

A8.032	
A8.033	
A8.034	
A8.035	
A8.036	
A8.037	

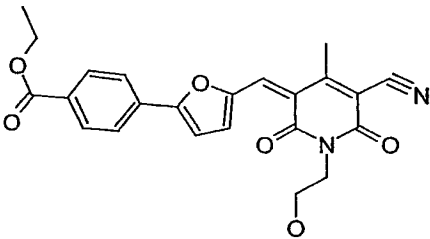
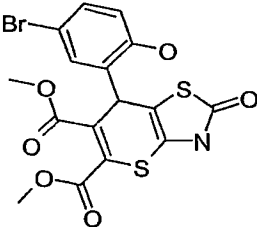
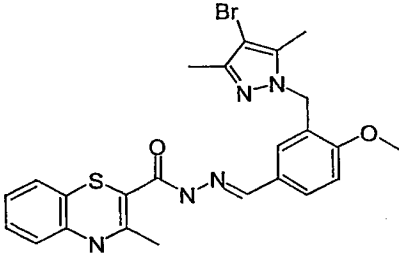
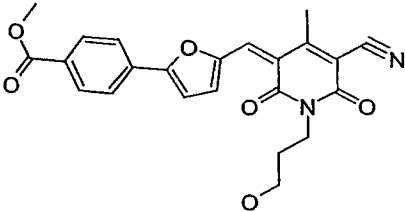
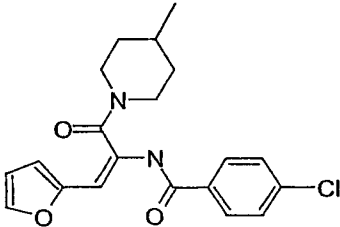
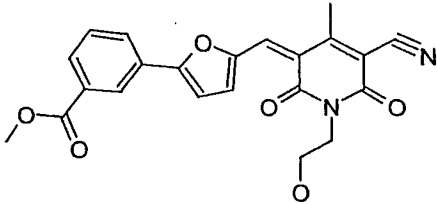
A8.038	
A8.040	
A8.041	

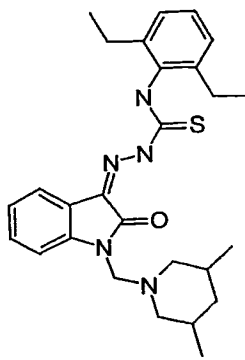
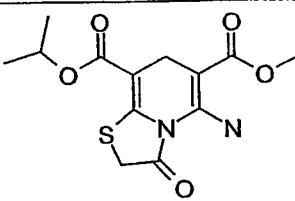
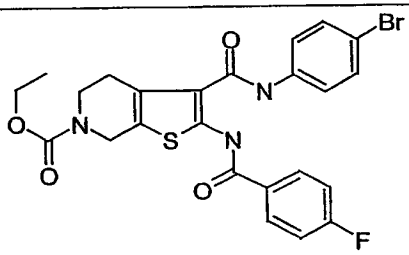
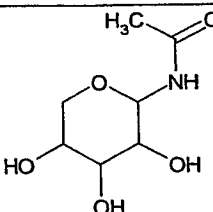
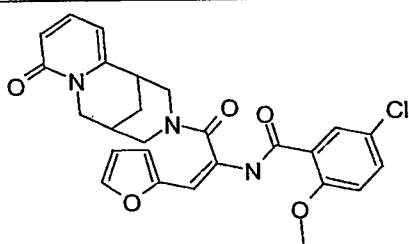
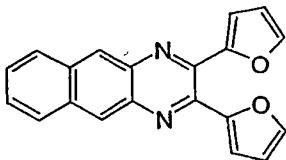
17. Verbindungen der allgemeinen Formel A9

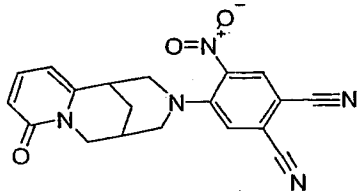
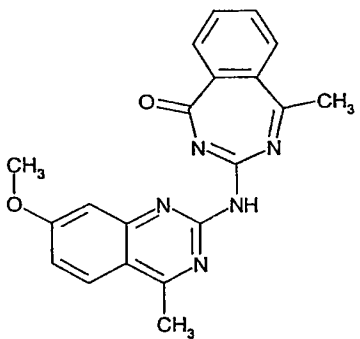
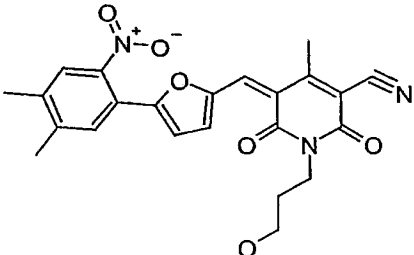
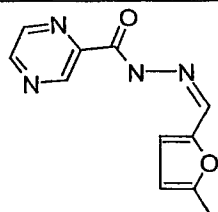
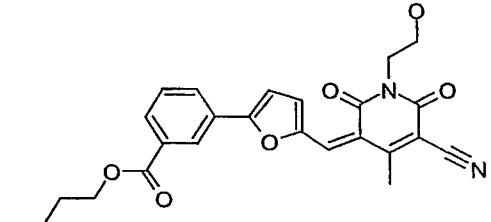


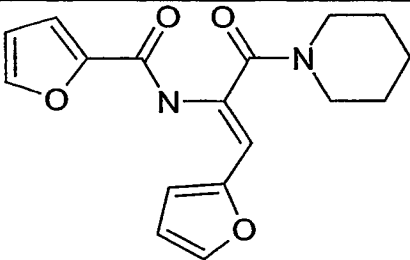
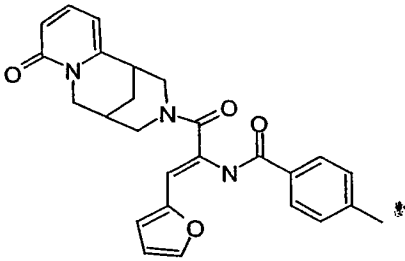
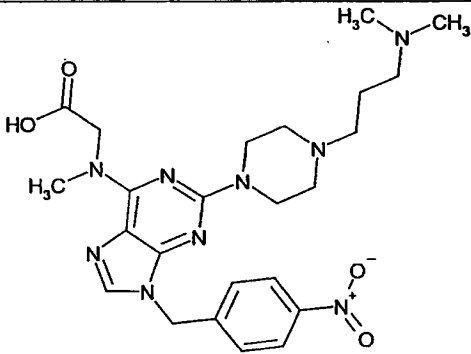
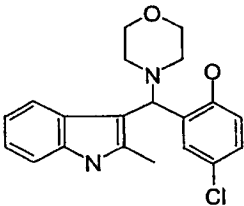
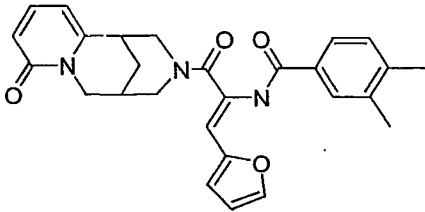
worin

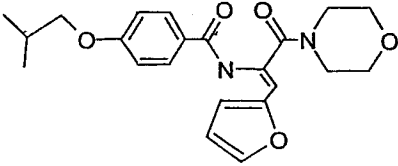
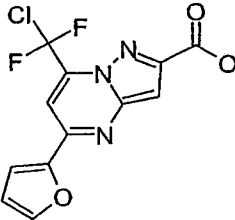
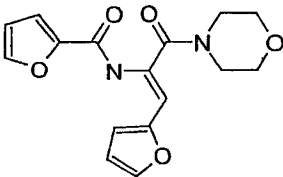
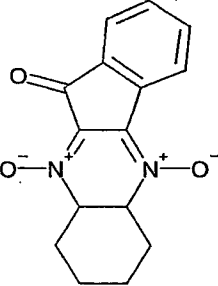
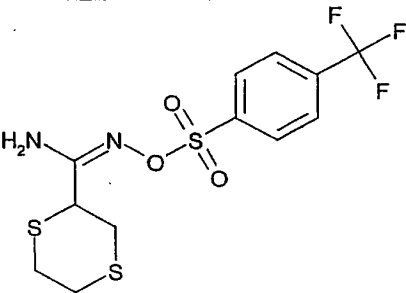
- die Reste R1 die Substitution der Sechsring-Grundstruktur symbolisieren;
- X für O, S, NH, NR2 stehen kann;
- die heterocyclische Grundstruktur null bis drei Doppelbindungen sowie bis zu drei weitere Heteroatome aus der Gruppe X besitzen kann;
- die Heteroatome der Gruppe X gleich oder verschieden sein können und für O, S, NH, NR2 stehen können;
- R1 und R2 sind gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthal-

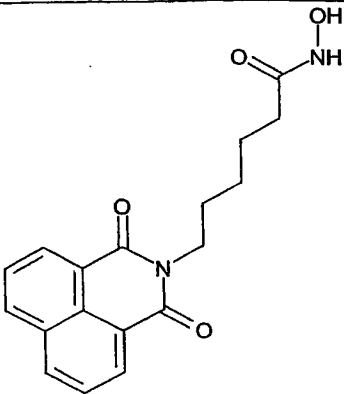
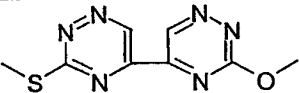
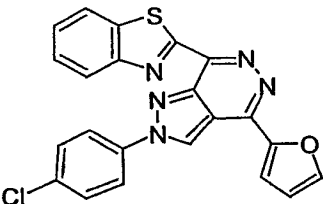
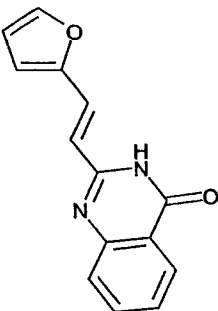
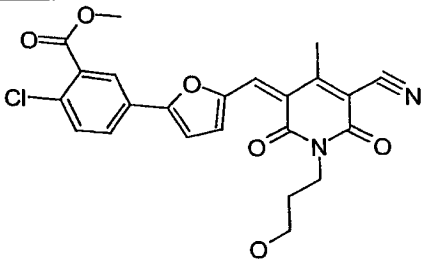
A9.005	
A9.006	
A9.007	
A9.008	
A9.009	
A9.010	

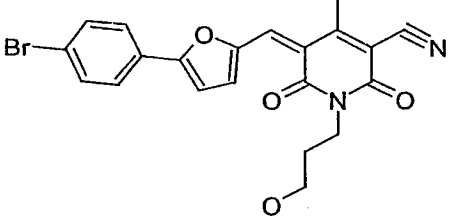
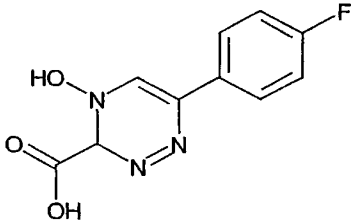
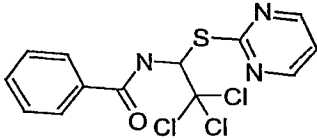
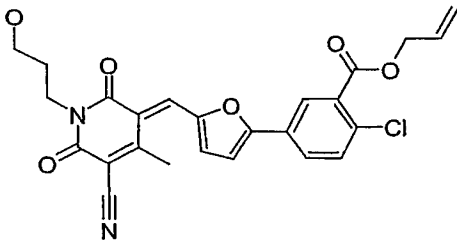
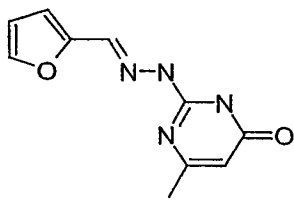
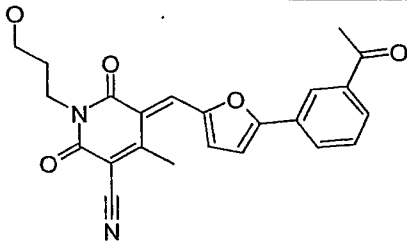
A9.011	
A9.012	
A9.013	
A9.014	
A9.015	
A9.016	

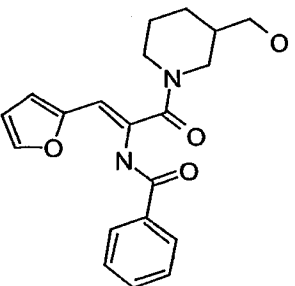
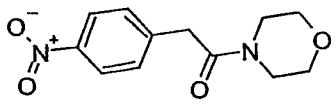
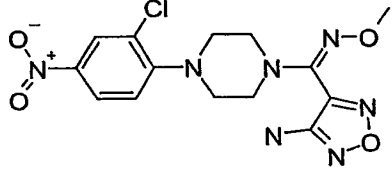
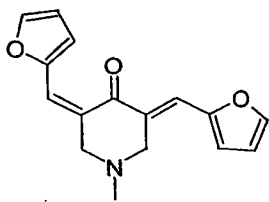
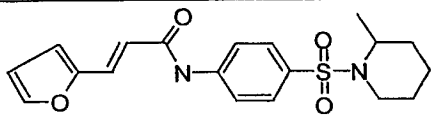
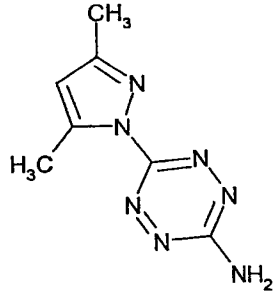
A9.017	
A9.018	
A9.019	
A9.020	
A9.021	

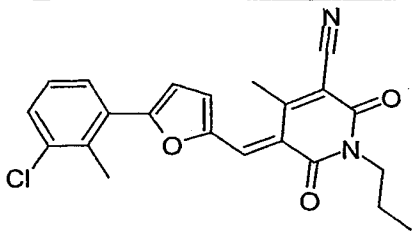
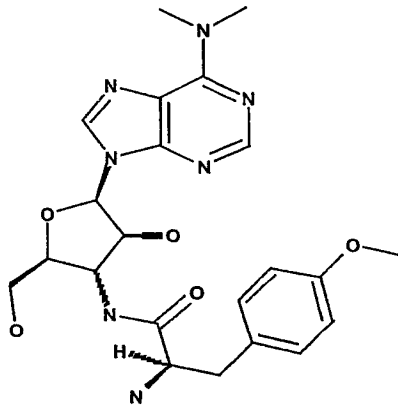
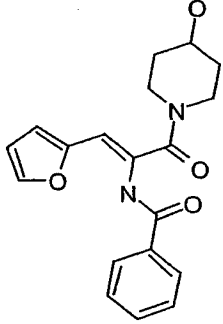
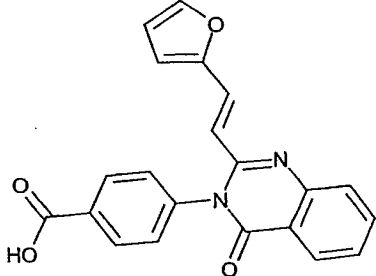
A9.022	
A9.023	
A9.024	
A9.025	
A9.026	

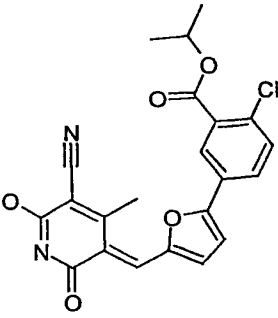
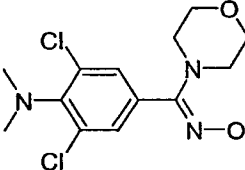
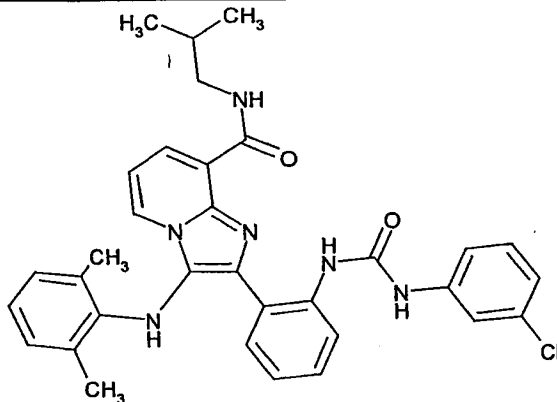
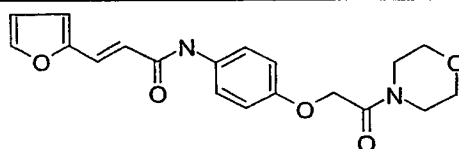
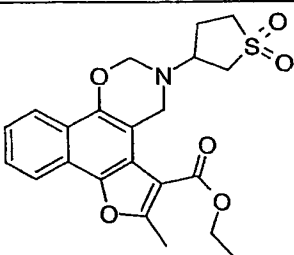
A9.027	
A9.028	
A9.029	
A9.030	
A9.031	

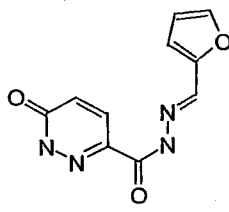
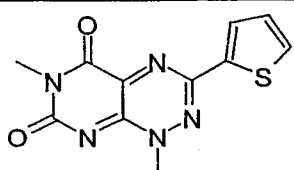
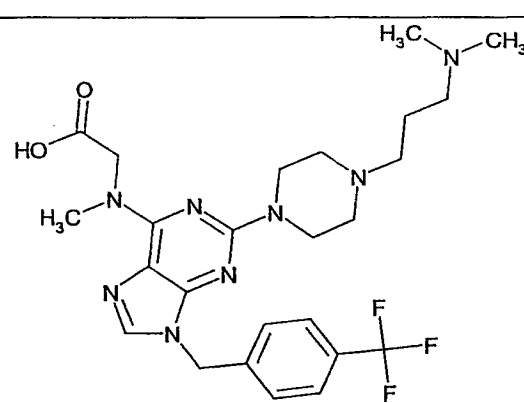
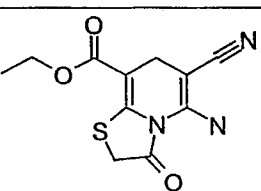
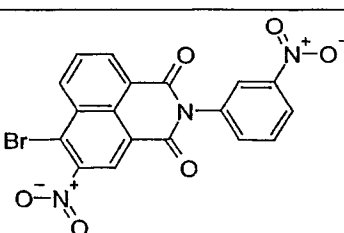
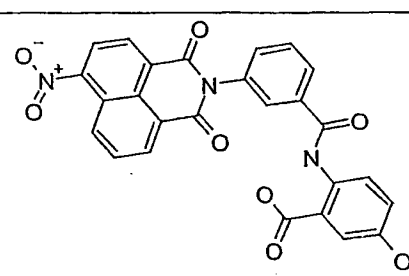
A9.032	 <chem>O=C1C(=O)c2ccc3ccccc3c2N1CCCCC(=O)NO</chem>
A9.033	 <chem>COc1nc2nc(C)nc(C)n2n1</chem>
A9.034	 <chem>Clc1ccc(cc1)n2nc3cc4occc4n3s2</chem>
A9.035	 <chem>c1cc2c(c1)c3ccccc3n2C(=O)N/C=C/c4ccoc4</chem>
A9.036	 <chem>COC(=O)c1ccc(Cl)cc1-c2cc3oc(cc3n2)C=C4C(=O)N(CCCOC)C(=O)C4#N</chem>

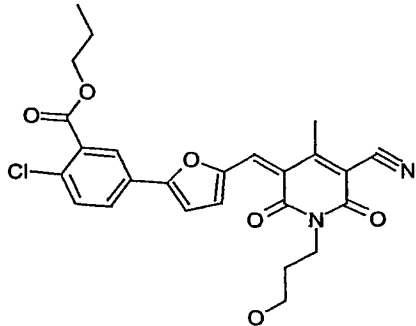
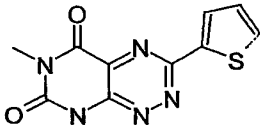
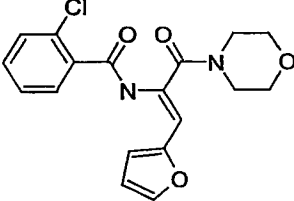
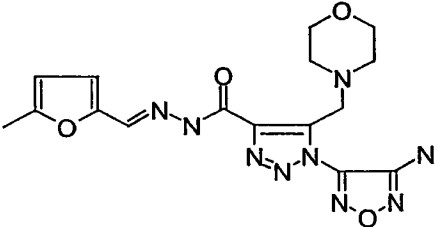
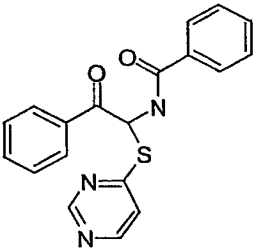
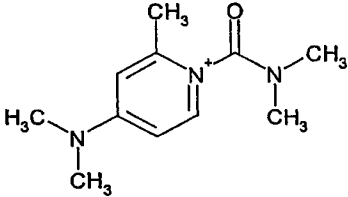
A9.037	
A9.038	
A9.039	
A9.040	
A9.041	
A9.042	

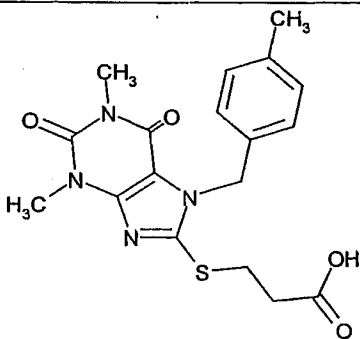
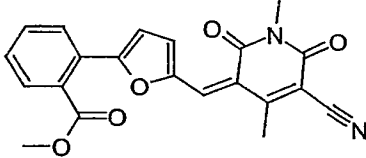
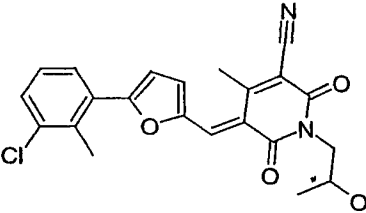
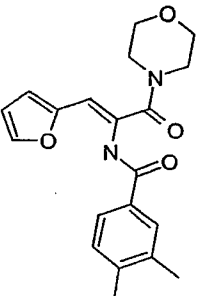
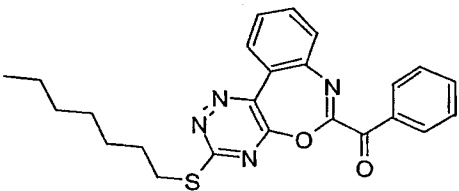
A9.043	
A9.044	
A9.045	
A9.046	
A9.047	
A9.048	

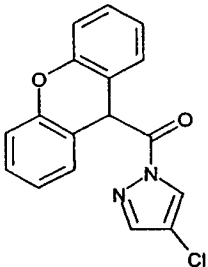
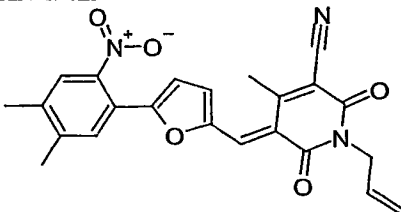
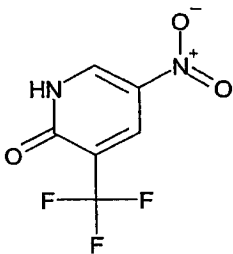
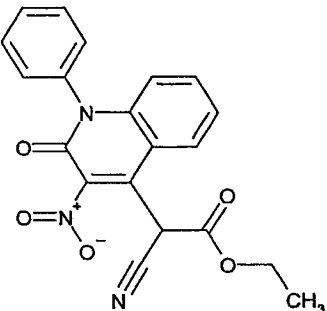
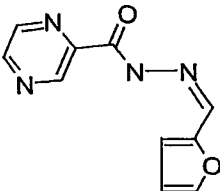
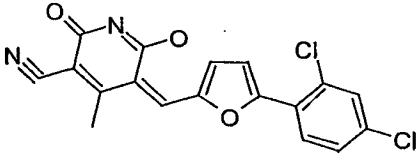
A9.049	 <chem>CCN1C(=O)C(C#N)=C/C=C/c2ccoc2-c3ccc(Cl)c(C)c3</chem>
A9.050	 <chem>CN(C)c1nc2ncnc2n1[C@H]3O[C@@H](C(=O)N[C@H]4C[C@@H](CO)[C@H](O)[C@H]4O)[C@H](C(=O)Nc5ccc(OC)cc5)[C@H]3O</chem>
A9.051	 <chem>O=C1NC(=O)N(C1=O)/C=C/c2ccoc2-c3ccccc3</chem>
A9.052	 <chem>O=C(O)c1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccccc3N2/C=C/c4ccoc4</chem>

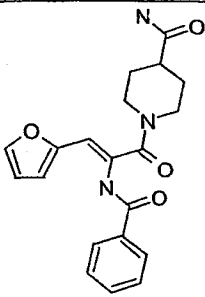
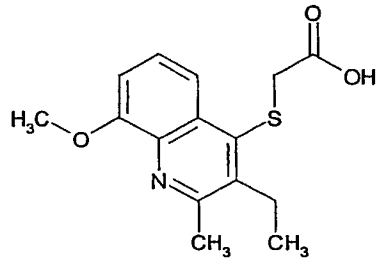
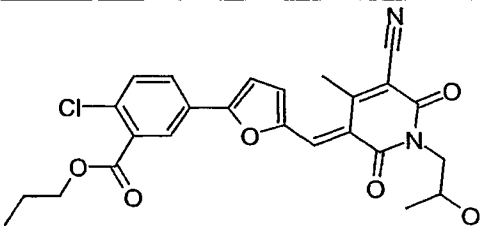
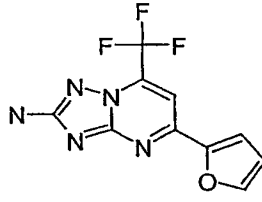
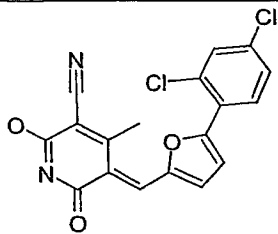
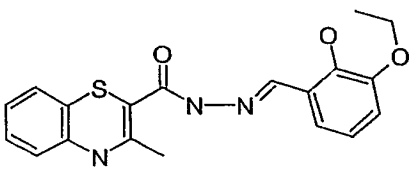
A9.053	
A9.054	
A9.055	
A9.056	
A9.057	

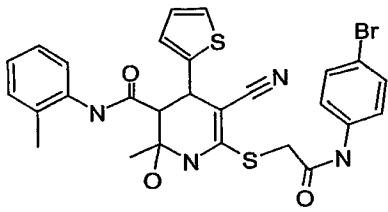
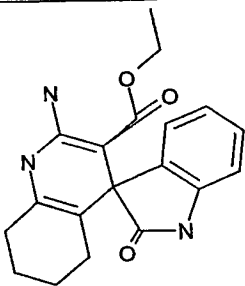
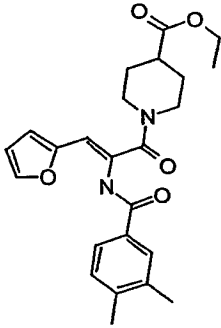
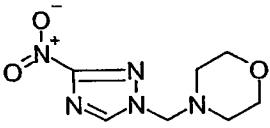
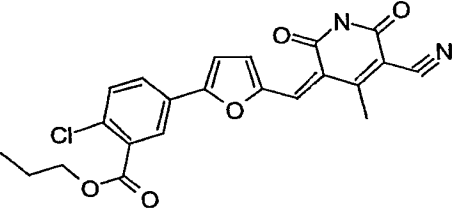
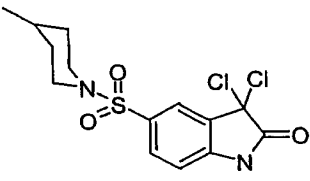
A9.058	
A9.059	
A9.060	
A9.061	
A9.062	
A9.063	

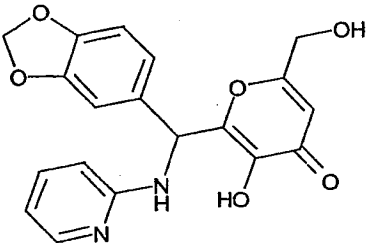
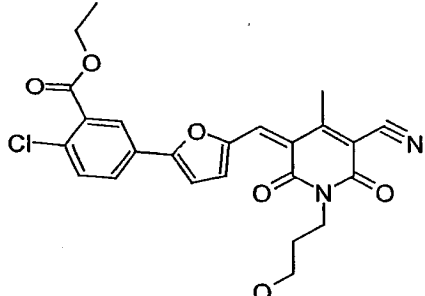
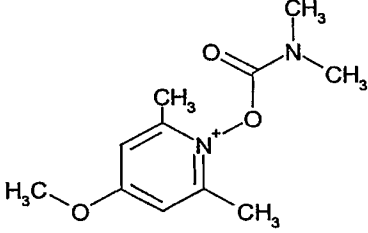
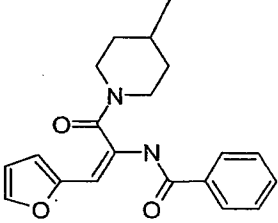
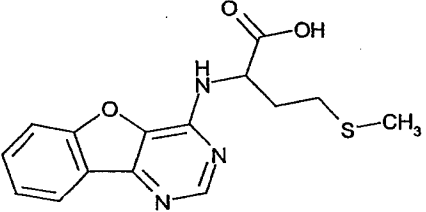
A9.064	
A9.065	
A9.066	
A9.067	
A9.068	
A9.069	

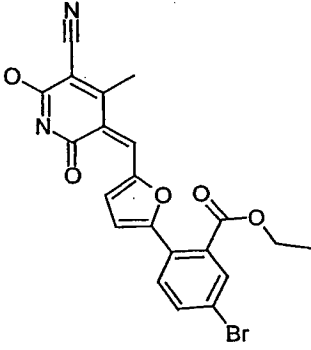
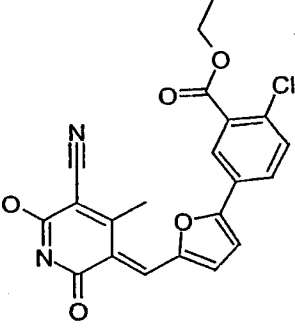
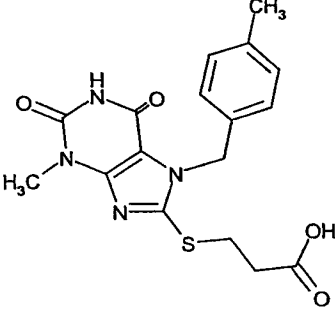
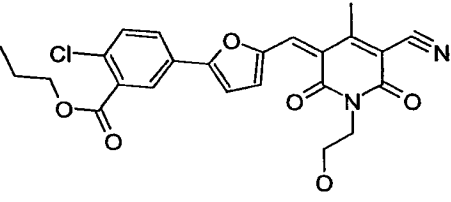
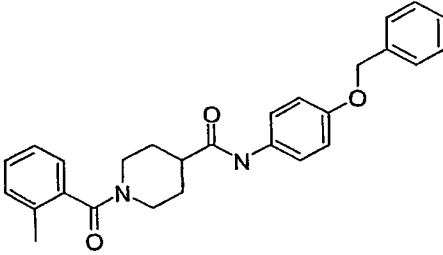
A9.070	
A9.0671	
A9.072	
A9.073	
A9.074	

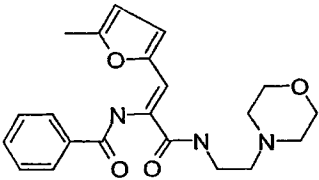
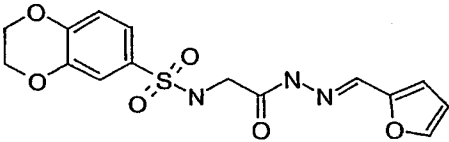
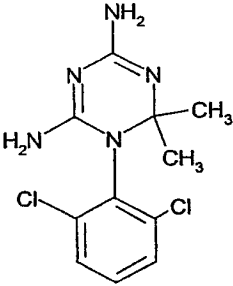
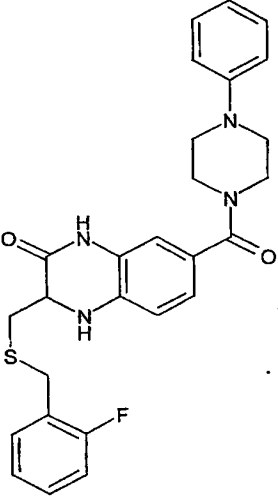
A9.075	 <chem>O=C(c1ccccc1Oc2ccccc2)n3cc(Cl)cn3</chem>
A9.076	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C#N)C(=O)N(CC=C)C1=CC=C(C=C1)C=C2C(=C(C=C2)C(=O)N)C(=O)N</chem>
A9.077	 <chem>FC(F)(F)c1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)n1</chem>
A9.078	 <chem>CCOC(=O)C(C#N)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N1C(=O)C(=C(C=C1)C(=O)N)C(=O)N</chem>
A9.079	 <chem>O=C1C=CC(=C1)C(=O)N1C(=O)C(=C(C=C1)C(=O)N)C(=O)N</chem>
A9.080	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1-c1cc2cc(Cl)ccc2o1</chem>

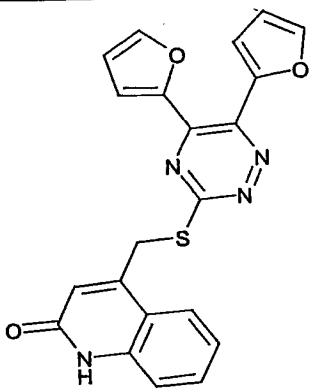
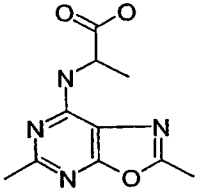
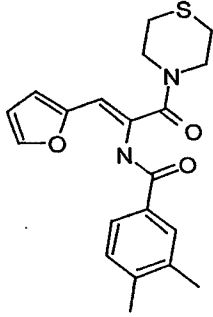
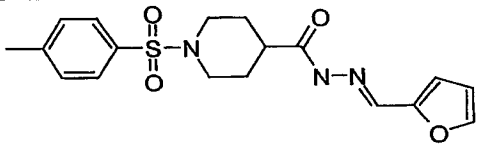
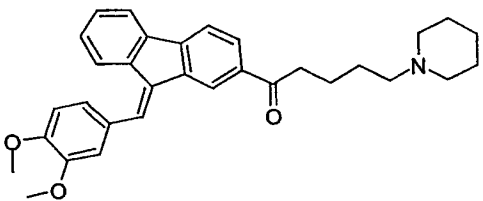
A9.081	
A9.082	
A9.083	
A9.084	
A9.085	
A9.086	

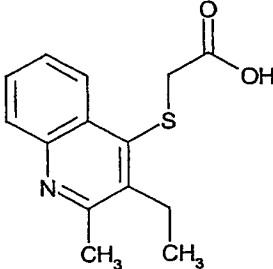
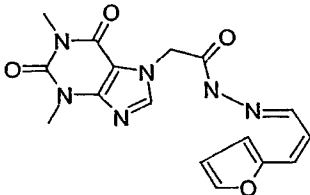
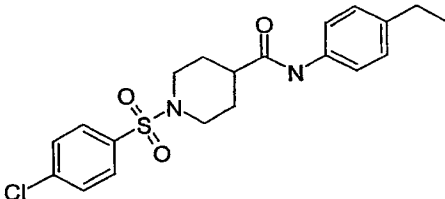
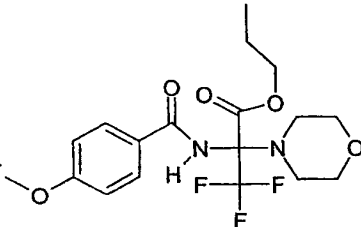
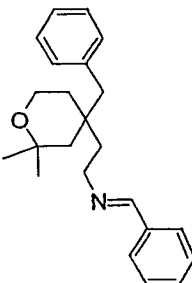
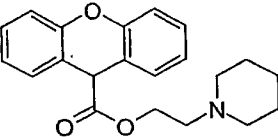
A9.087	
A9.088	
A9.089	
A9.090	
A9.091	
A9.092	

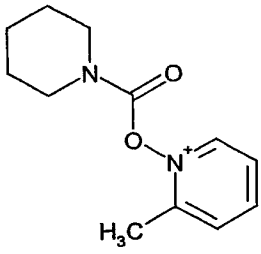
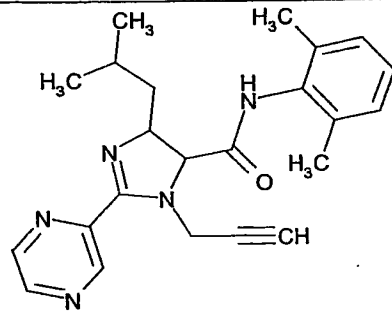
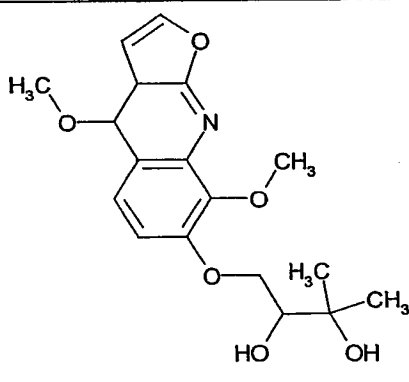
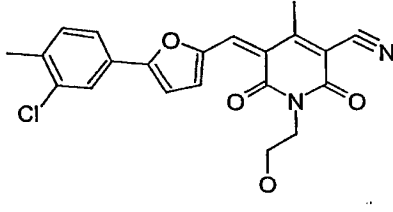
A9.093	
A9.094	
A9.095	
A9.096	
A9.097	

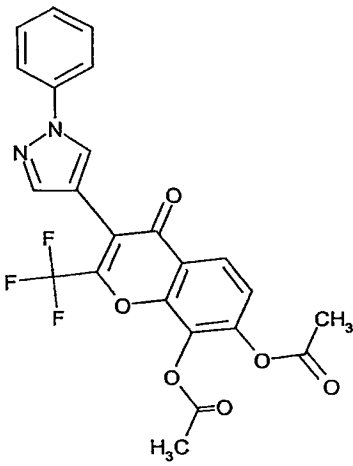
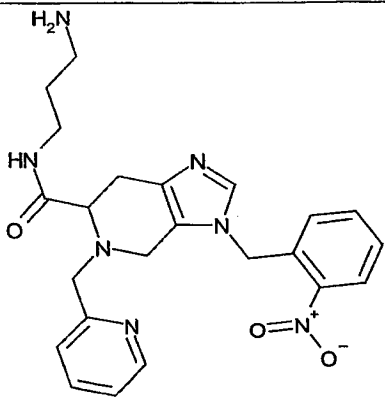
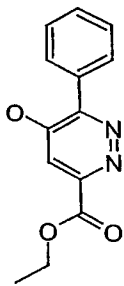
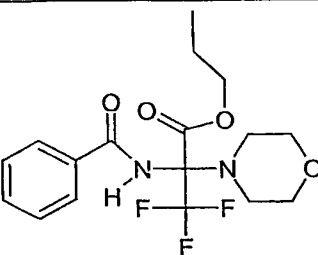
A9.098	
A9.099	
A9.100	
A9.101	
A9.102	

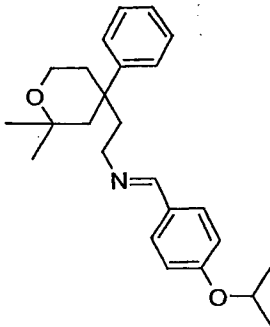
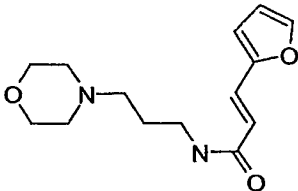
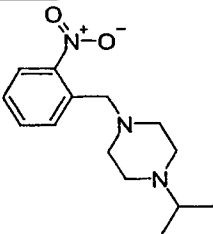
A9.103	
A9.104	
A9.105	
A9.106	

A9.107	
A9.108	
A9.109	
A9.110	
A9.111	

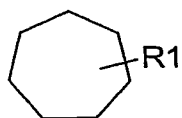
A9.112	 <chem>CC(C)SC1=C(C)N=C2C=CC=CC=C2N1CC(=O)O</chem>
A9.113	 <chem>CC1=CNC(=O)N1C2=CC=CC=C2CC(=O)N3C=CC=C3O</chem>
A9.114	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)N2CCCN(S(=O)(=O)C3=CC=C(Cl)C=C3)CC2)C=C1</chem>
A9.115	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)OCCN2C(F)(F)F</chem>
A9.116	 <chem>O=C1C(=CC=C1)N2CC(C2)CC3C(C1)OC3CC4=CC=CC=C4</chem>
A9.117	 <chem>O=C1C(=CC=C1)N2CC(C2)CC3C(C1)OC3CC4=CC=CC=C4</chem>

A9.118	 <chem>Cc1cc[n+]([O-])C(=O)N2CCCCC2</chem>
A9.119	 <chem>CC(C)C(C#CCN1C=CN(C1C2=CC=CC=C2C(=O)N3C=CC=C(C)C3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
A9.120	 <chem>COc1cc2c(c1)oc3ccccc3n2COCC(C)(C)O</chem>
A9.121	 <chem>Cc1c(C#N)c(=O)n(CCO)c(=O)c1C(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>

A9.122	
A9.123	
A9.124	
A9.125	

A9.126	
A9.127	
A9.128	

19. Verbindungen der allgemeinen Formel A10, welche eine substituierte oder nichtsubstituierte homo- oder heterocyclische Grundstruktur mit mindestens sieben Ringgliedern darstellt:



A10

worin

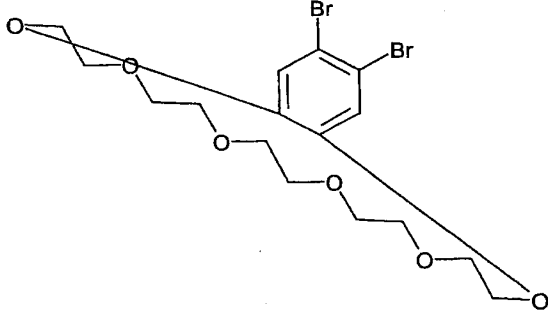
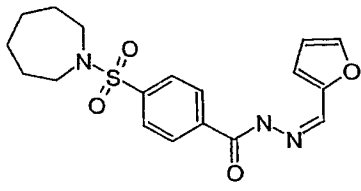
- die Reste R1 die Substitution der Sechsring-Grundstruktur (Korrektur: Grundstruktur) symbolisieren;
- die Reste R1 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem,

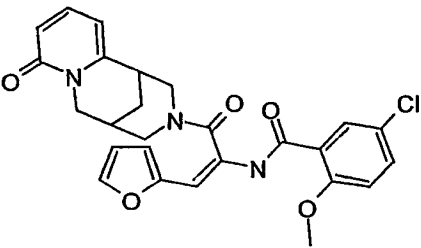
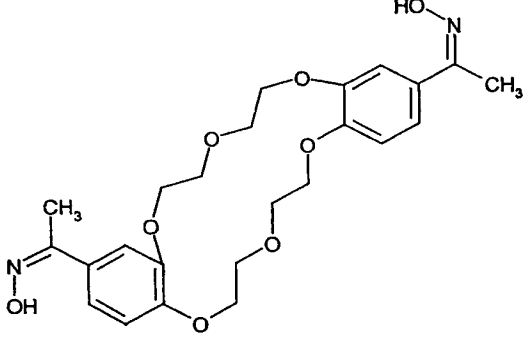
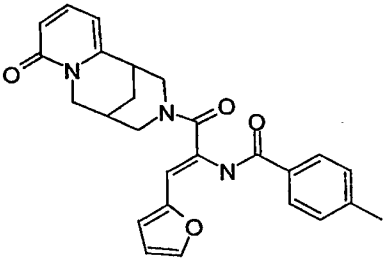
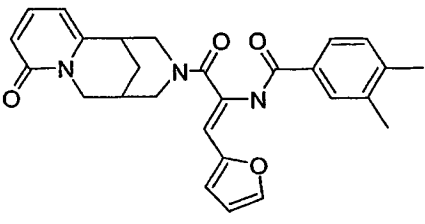
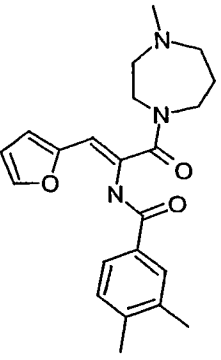
gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

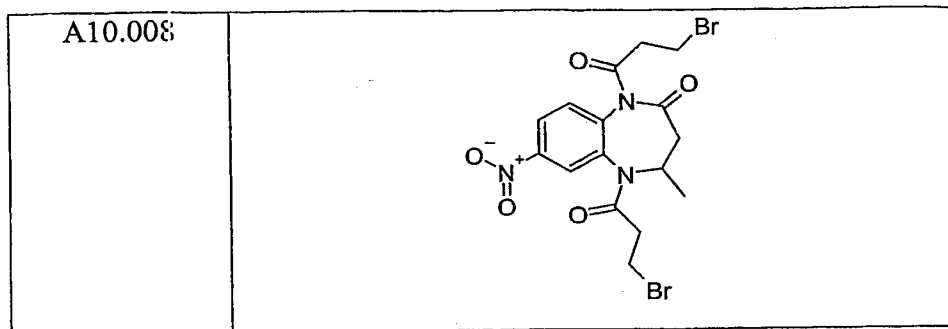
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A10 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A10 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel A10 nach Anspruch 19 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A10 nach Table 10, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

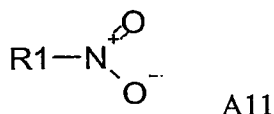
Table 10:

Compound ID.	Structure
A10.001	
A10.002	

A10.003	
A10.004	
A10.005	
A10.006	
A10.007	



21. Verbindungen der allgemeinen Formel A11

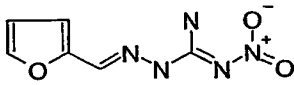
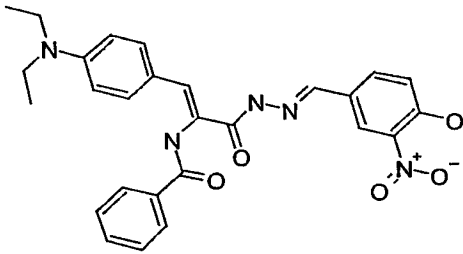
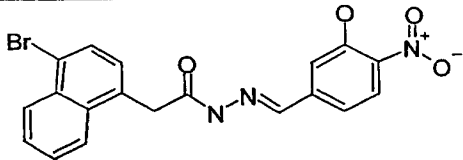
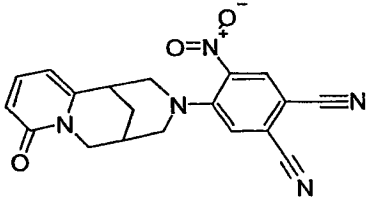
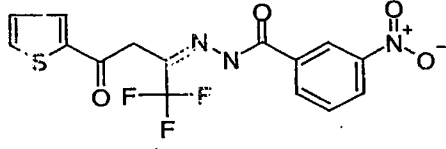
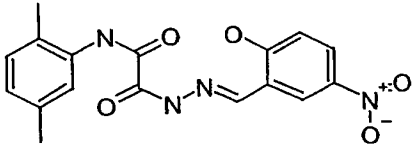
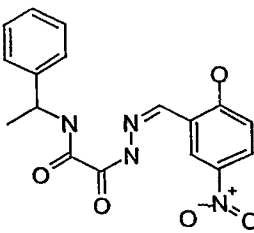


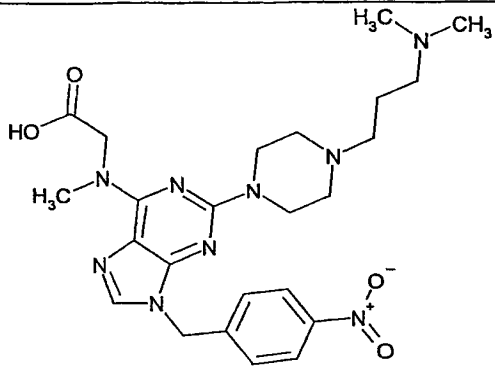
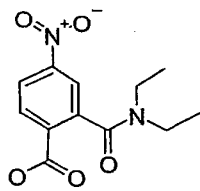
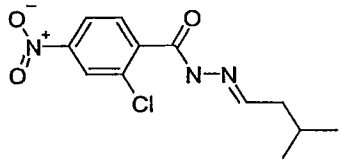
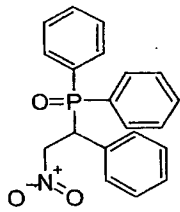
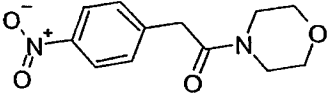
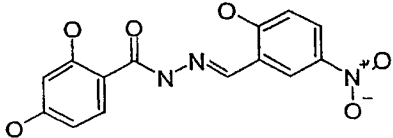
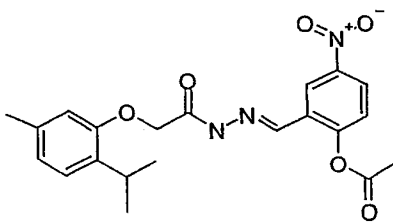
worin

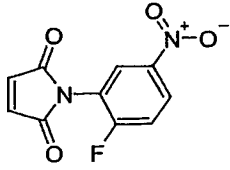
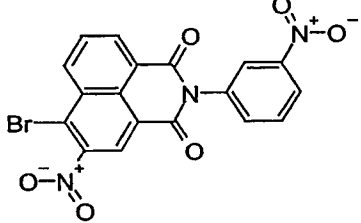
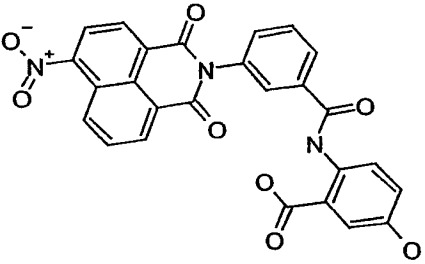
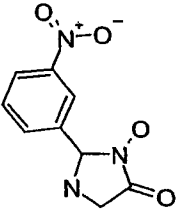
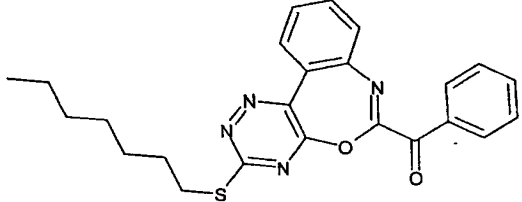
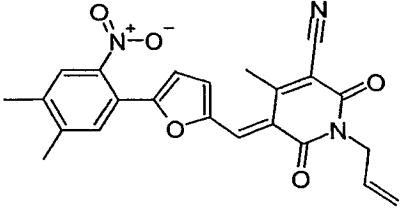
- R1 gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A11 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A11 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

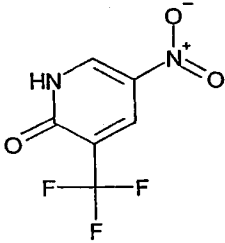
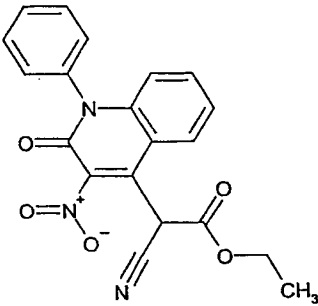
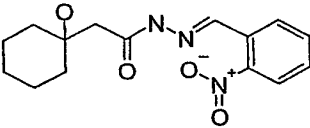
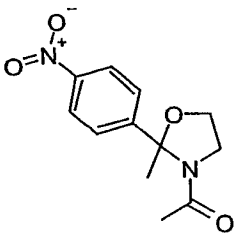
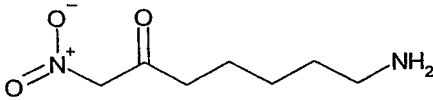
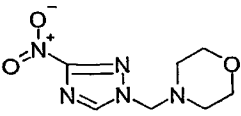
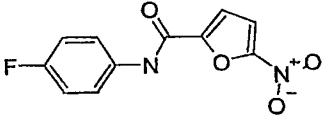
22. Verbindungen der allgemeinen Formel A10 nach Anspruch 21 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A11 nach Table 11, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

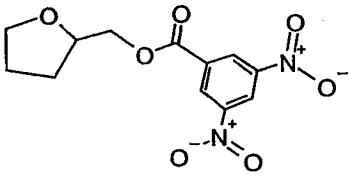
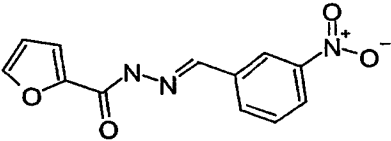
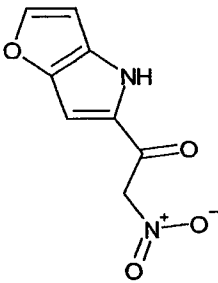
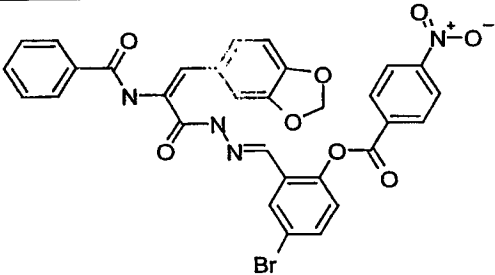
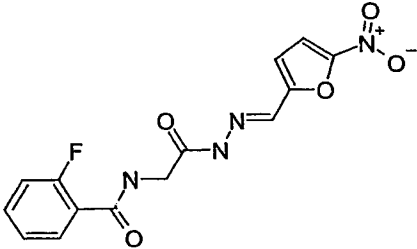
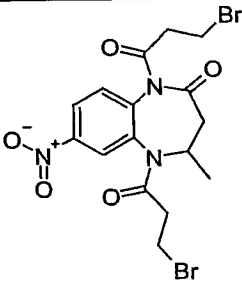
Table 11:

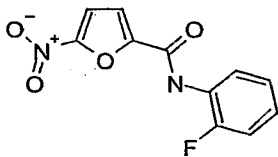
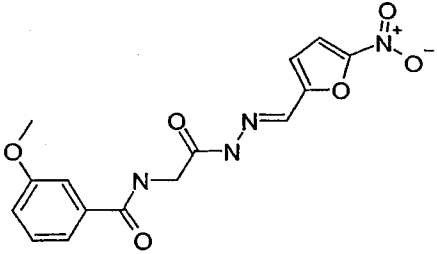
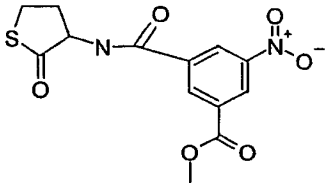
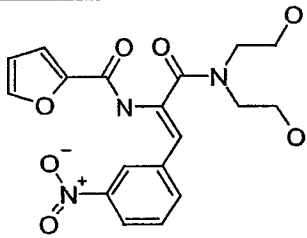
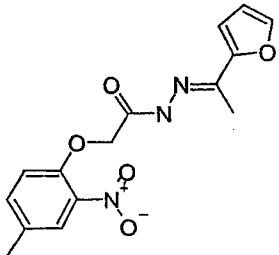
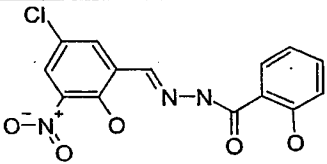
Compound ID.	Structure
A11.001	
A11.002	
A11.003	
A11.004	
A11.005	
A11.006	
A11.007	

A11.008	
A11.009	
A11.010	
A11.011	
A11.012	
A11.013	
A11.014	

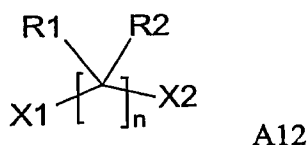
A11.015	 <p>Chemical structure of 2-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-1,3-dioxol-4-one. It features a five-membered cyclic acetal (1,3-dioxol-4-one) attached to a benzene ring. The benzene ring has a fluorine atom at the 2-position and a nitro group (NO₂) at the 4-position.</p>
A11.016	 <p>Chemical structure of 2-bromo-4-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6(1H)-one. It is a tricyclic system consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with a 4-nitrophenyl group. The benzene ring has a bromine atom at the 2-position and a nitro group (NO₂) at the 4-position.</p>
A11.017	 <p>Chemical structure of 2-(4-nitrophenyl)-1,3-bis(4-oxo-4-phenylbutyl)-1,3-dioxol-4-one. It features a five-membered cyclic acetal (1,3-dioxol-4-one) attached to a benzene ring. The benzene ring has a nitro group (NO₂) at the 4-position. The 1 and 3 positions of the dioxolane ring are substituted with 4-oxo-4-phenylbutyl groups.</p>
A11.018	 <p>Chemical structure of 2-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxol-4-one. It features a five-membered cyclic acetal (1,3-dioxol-4-one) attached to a benzene ring. The benzene ring has a nitro group (NO₂) at the 4-position.</p>
A11.019	 <p>Chemical structure of 2-(4-nitrophenyl)-1,3-bis(4-oxo-4-phenylbutyl)-1,3-dioxol-4-one. It features a five-membered cyclic acetal (1,3-dioxol-4-one) attached to a benzene ring. The benzene ring has a nitro group (NO₂) at the 4-position. The 1 and 3 positions of the dioxolane ring are substituted with 4-oxo-4-phenylbutyl groups.</p>
A11.020	 <p>Chemical structure of 2-(4-nitrophenyl)-1,3-bis(4-oxo-4-phenylbutyl)-1,3-dioxol-4-one. It features a five-membered cyclic acetal (1,3-dioxol-4-one) attached to a benzene ring. The benzene ring has a nitro group (NO₂) at the 4-position. The 1 and 3 positions of the dioxolane ring are substituted with 4-oxo-4-phenylbutyl groups.</p>

A11.021	
A11.022	
A11.023	
A11.024	
A11.025	
A11.026	
A11.027	

A11.028	
A11.029	
A11.030	
A11.031	
A11.032	
A11.033	

A11.034	
A11.035	
A11.036	
A11.037	
A11.038	
A11.039	

23. Verbindungen der allgemeinen Formel A12,



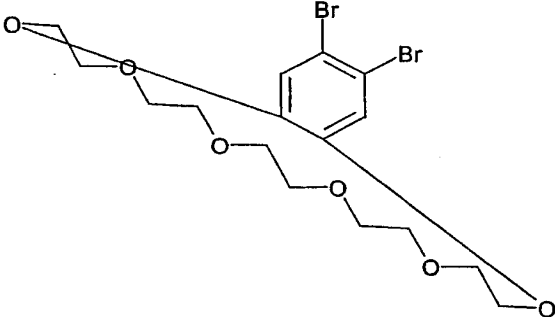
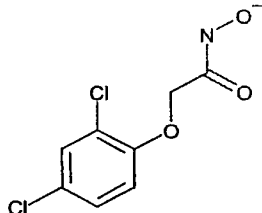
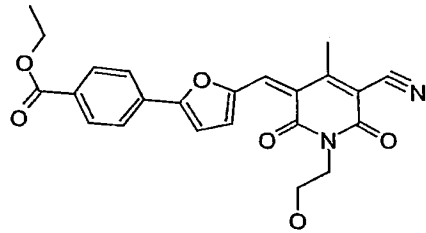
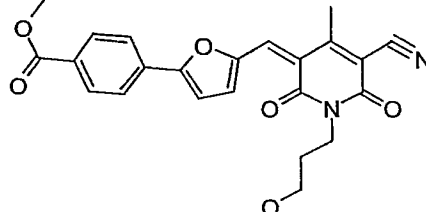
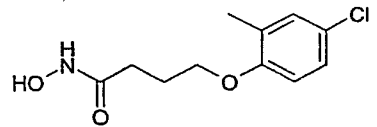
worin

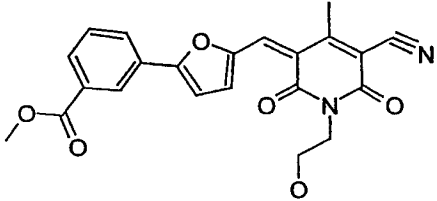
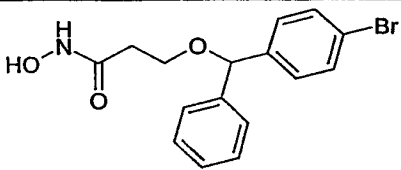
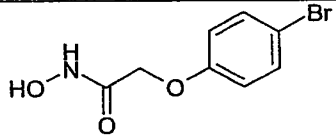
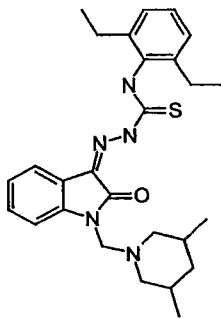
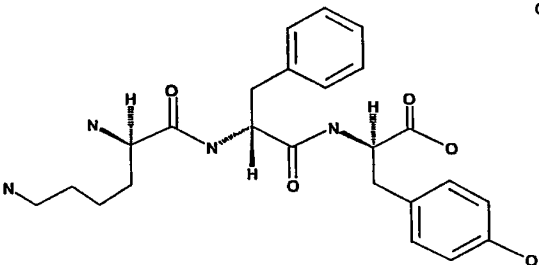
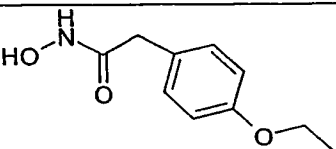
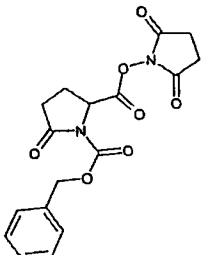
- R1 und R2 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino;
- X1 und X2 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatom(e) aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl oder Cycloalkyl, Hydroxy, Thiol, und Amino (NH₂, HNR₁, NR₁R₂);
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A12 verbunden sind;
- n die Anzahl der C-Atome zwischen X1 und X2 ist und zwischen null und vier liegen kann;
- die Reste R1 und R2 gleich oder verschieden sein können, sowohl pro C-Atom der Brücke als auch für die verschiedenen C-Atome der Brücke;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A12 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

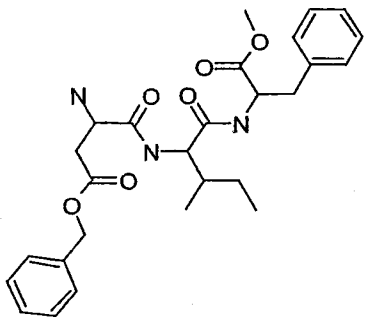
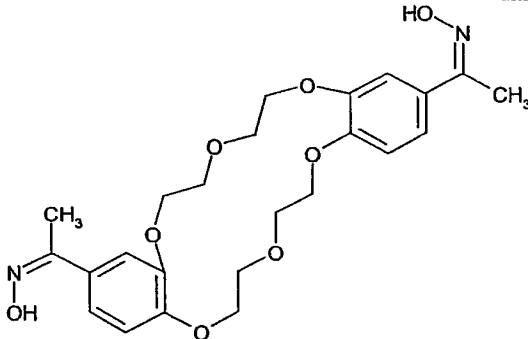
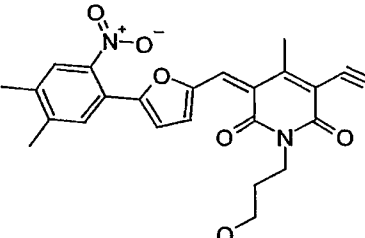
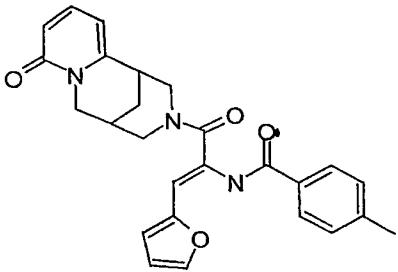
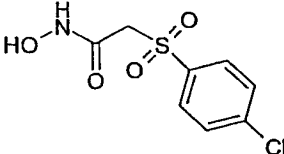
24. Verbindungen der allgemeinen Formel A12 nach Anspruch 23 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind

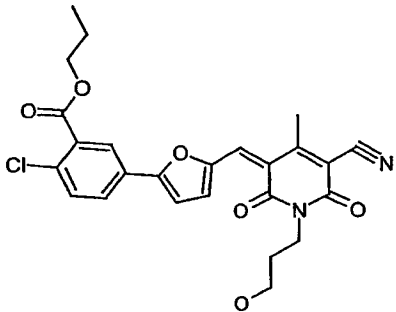
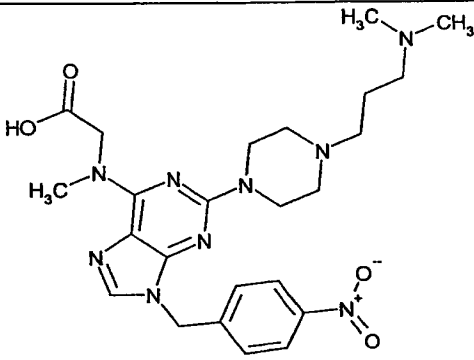
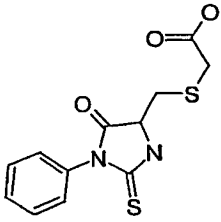
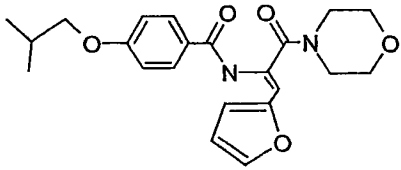
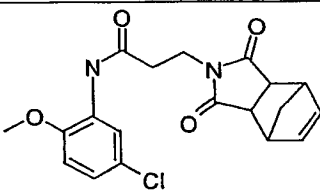
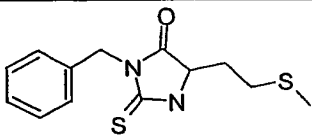
aus der folgenden Gruppe A12 nach Table 12, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

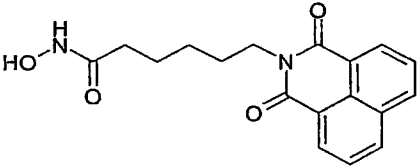
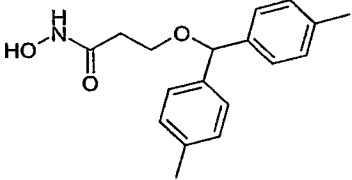
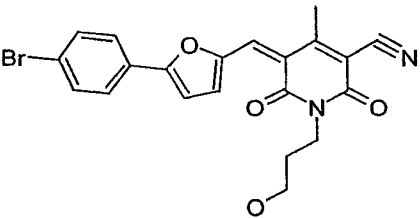
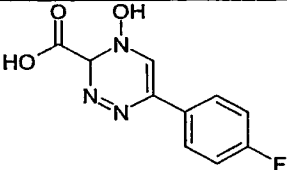
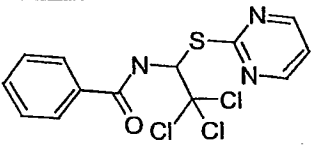
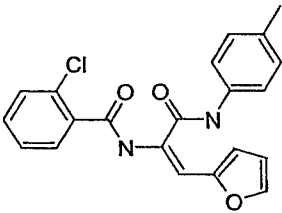
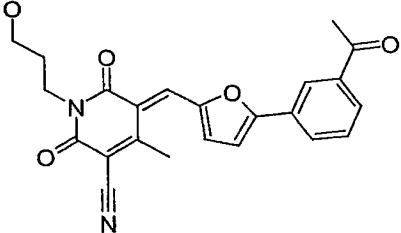
Table 12:

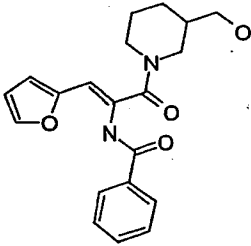
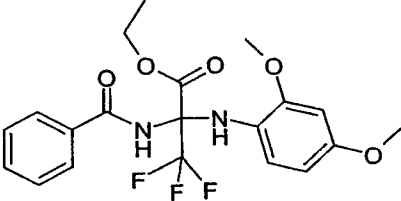
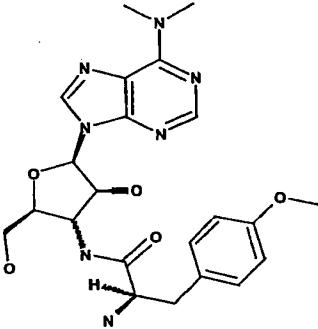
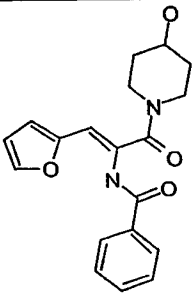
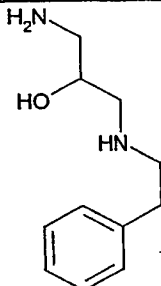
Compound ID.	Structure
A12.002	
A12.003	
A12.004	
A12.005	
A12.006	

A12.007	
A12.008	
A12.009	
A12.010	
A12.011	 Chiral
A12.013	
A12.015	

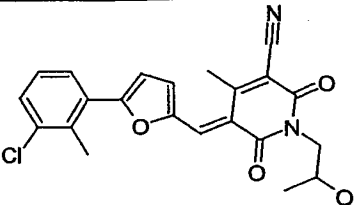
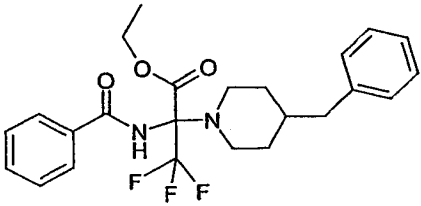
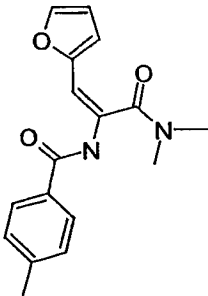
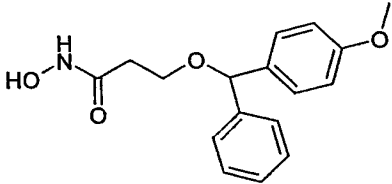
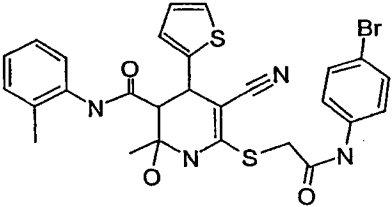
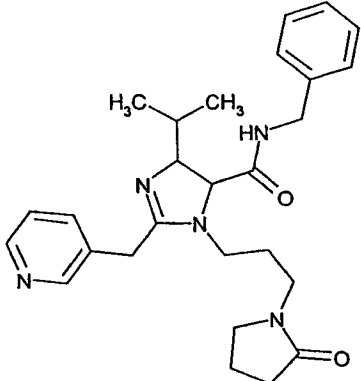
A12.016	
A12.017	
A12.018	
A12.019	
A12.021	

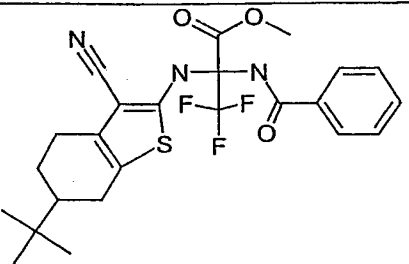
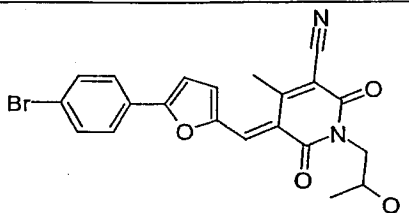
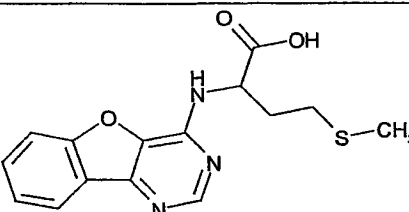
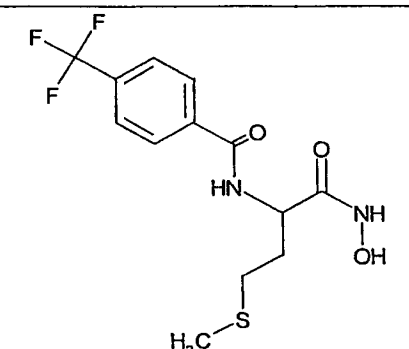
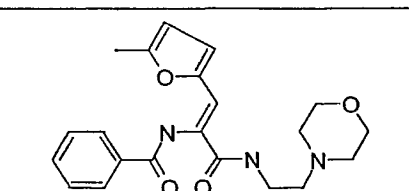
A12.022	
A12.023	
A12.024	
A12.025	
A12.026	
A12.027	

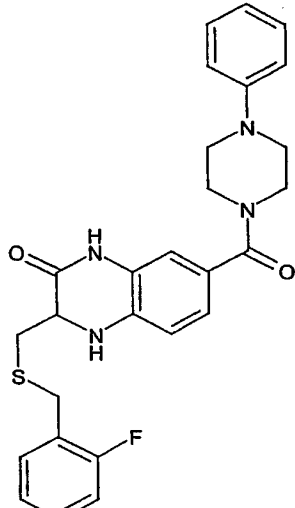
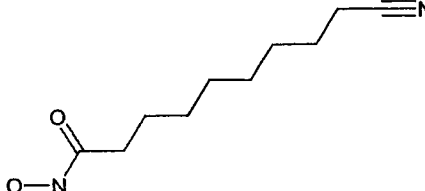
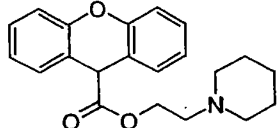
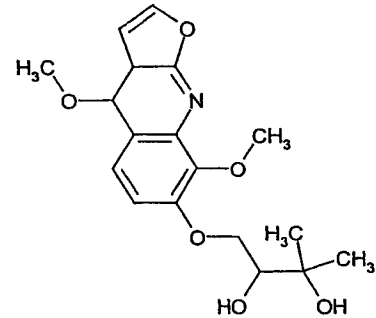
A12.028	
A12.029	
A12.030	
A12.031	
A12.032	
A12.033	
A12.034	

A12.035	
A12.036	
A12.037	
A12.038	
A12.039	

A12.040	
A12.041	
A12.042	
A12.044	
A12.045	
A12.047	

A12.048	
A12.049	
A12.052	
A12.053	
A12.054	
A12.055	

A12.056	
A12.058	
A12.060	
A12.061	
A12.063	

A12.065	
A12.069	
A12.070	
A12.072	

25. Verbindungen der allgemeinen Formel A13,



worin

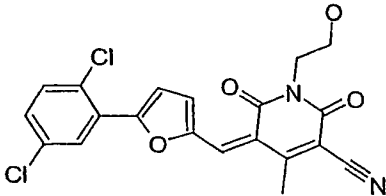
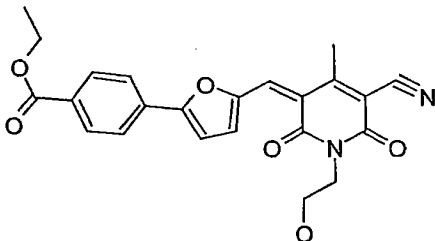
- R1 gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl

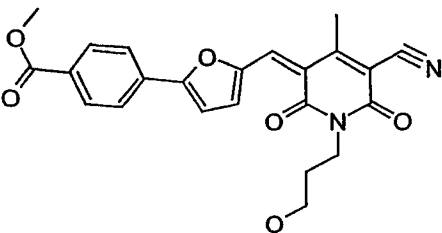
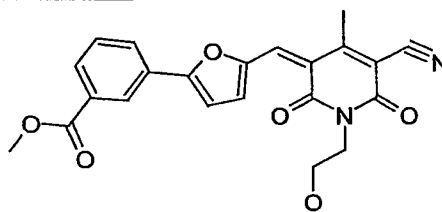
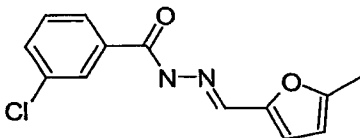
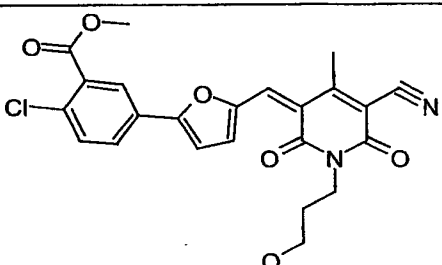
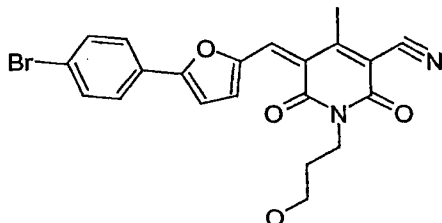
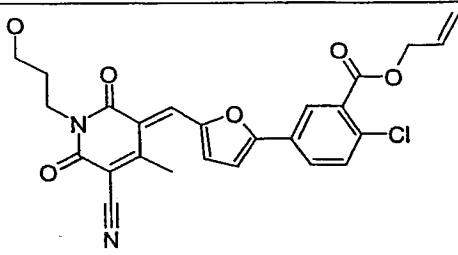
und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

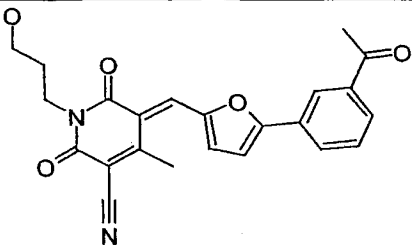
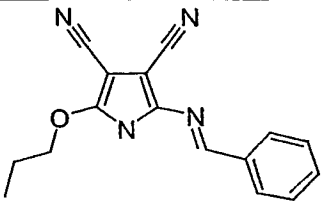
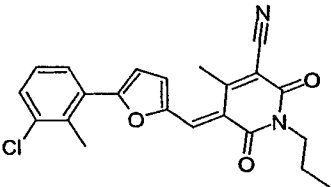
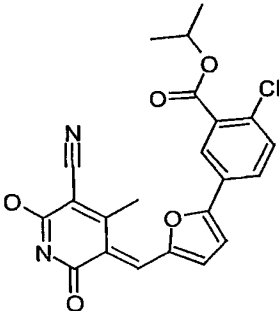
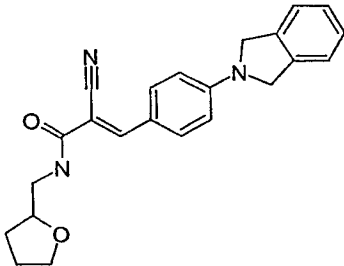
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A13 verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A12 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

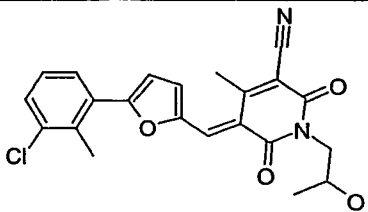
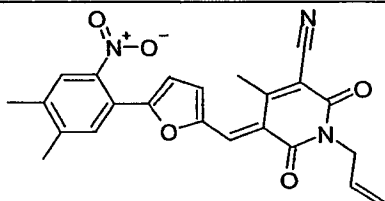
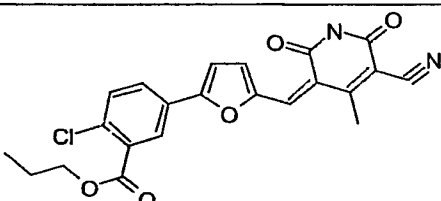
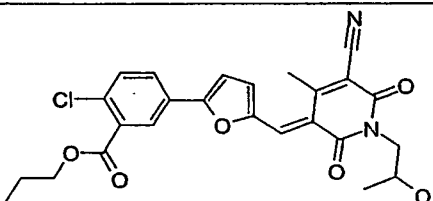
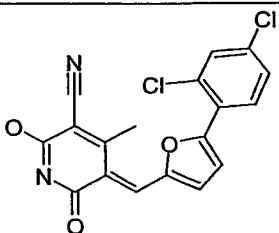
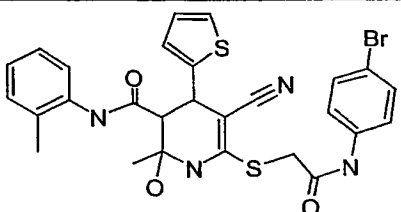
26. Verbindungen der allgemeinen Formel A13 nach Anspruch 25 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A13 nach Table 13, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

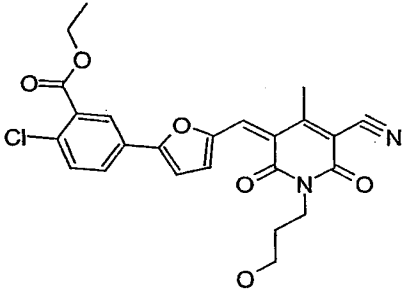
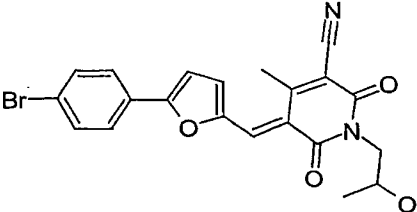
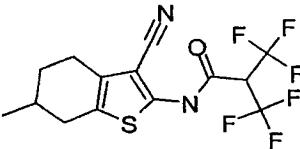
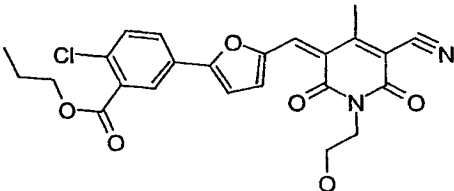
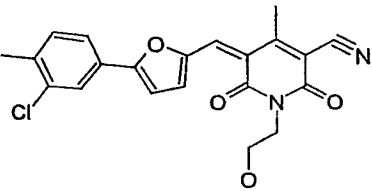
Table 13:

Compound ID.	Structure
A13.001	
A13.002	

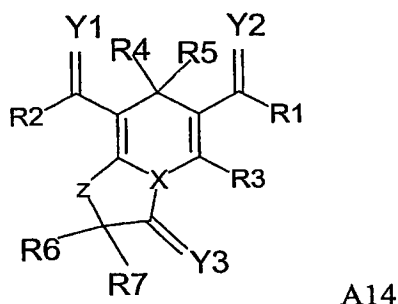
A13.003	
A13.004	
A13.005	
A13.006	
A13.007	
A13.008	

A13.009	
A13.010	
A13.011	
A13.012	
A13.013	

A13.014	
A13.015	
A13.016	
A13.017	
A13.018	
A13.019	

A13.020	
A13.021	
A13.022	
A13.023	
A13.024	

27. Verbindungen der allgemeinen Formel A14,

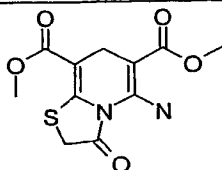
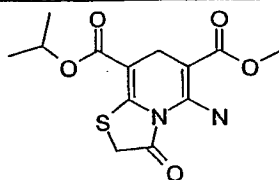
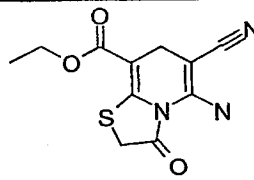


worin

- X für N oder CH oder CR₈, P, P=O, P(OH)₂, P(OH)(OR₈) oder P(OR₈)(OR₉) steht und Z für NH, NR₁₀, O oder S steht;
- Y₁, Y₂ und Y₃ unabhängig voneinander für O, S oder NH, NR₁₁, NR₁₂ und NR₁₃ stehen können;
- R₁ bis R₁₃ gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkynyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltenden Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A14 verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A14 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

28. Verbindungen der allgemeinen Formel A14 nach Anspruch 27 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A14 nach Table 14, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 14:

Compound ID.	Structure
A14.001	
A14.002	
A14.003	

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 28, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.
30. Kosmetische Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 28, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.
31. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme.
32. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur topi-

schen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

33. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen.
34. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergische Erkrankungen.
35. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen.
36. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände.
37. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen.

38. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose.
39. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner transluminaler Angioplastie und Reperfusionssyndrom.
40. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices).
41. Verwendung nach Anspruch 40 in Form einer Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände oder einer stofflichen Beimengung mindestens einer der Verbindungen oder Zusammensetzungen zum Material der Gegenstände oder in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe.
42. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).
43. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen.

44. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS).
45. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.
46. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme.
47. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.
48. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen.
49. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergische Erkrankungen.

50. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen.
51. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benignen fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und malignen fibroblastärer Hyperproliferationszustände.
52. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen.
53. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose.

54. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner transluminaler Angioplastie und Reperfusionssyndrom.
55. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices).
56. Verwendung nach Anspruch 55 in Form einer Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände oder einer stofflichen Beimengung mindestens einer der Verbindungen oder Zusammensetzungen zum Material der Gegenstände oder zur Herstellung eines Arzneimittels in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe.
57. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).
58. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen.
59. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS).

60. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.
61. Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.
62. Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Beeinflussung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.
63. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
64. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergische Erkrankungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
65. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen (wie allogener Nieren- oder Stammzelltransplantation) durch Verabrei-

chung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

66. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benignen fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und malignen fibroblastärer Hyperproliferationszustände durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
67. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
68. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
69. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner

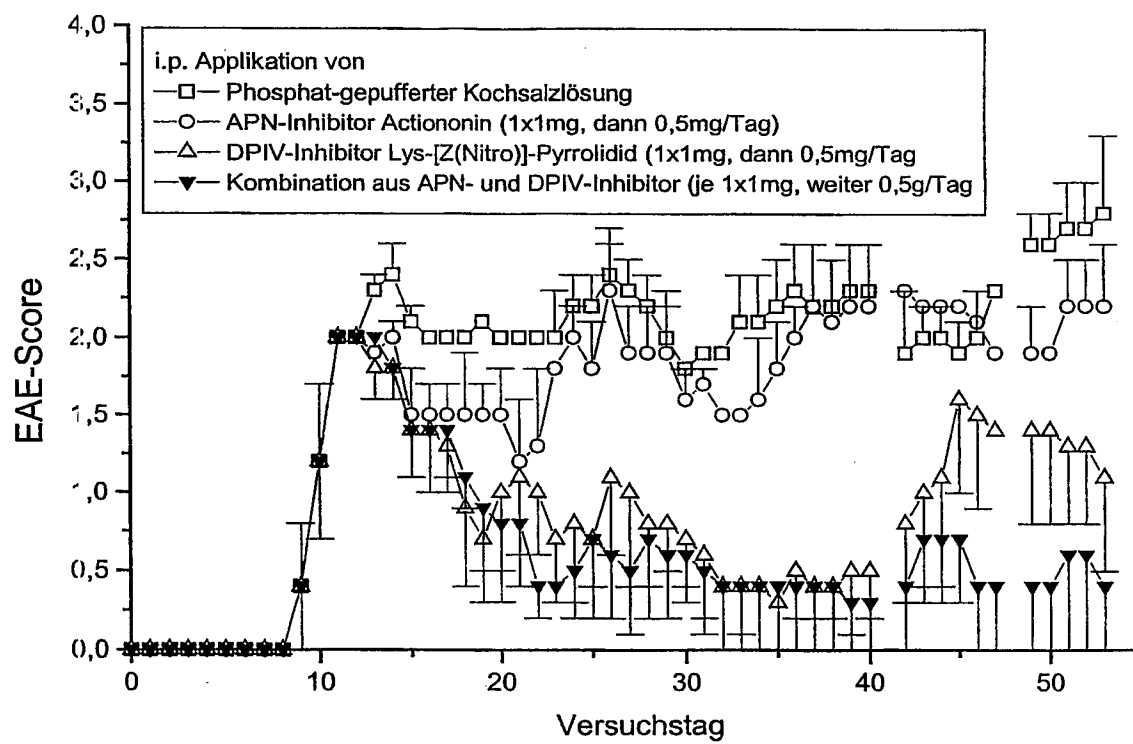
transluminaler Angioplastie und Reperfusionssyndrom durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

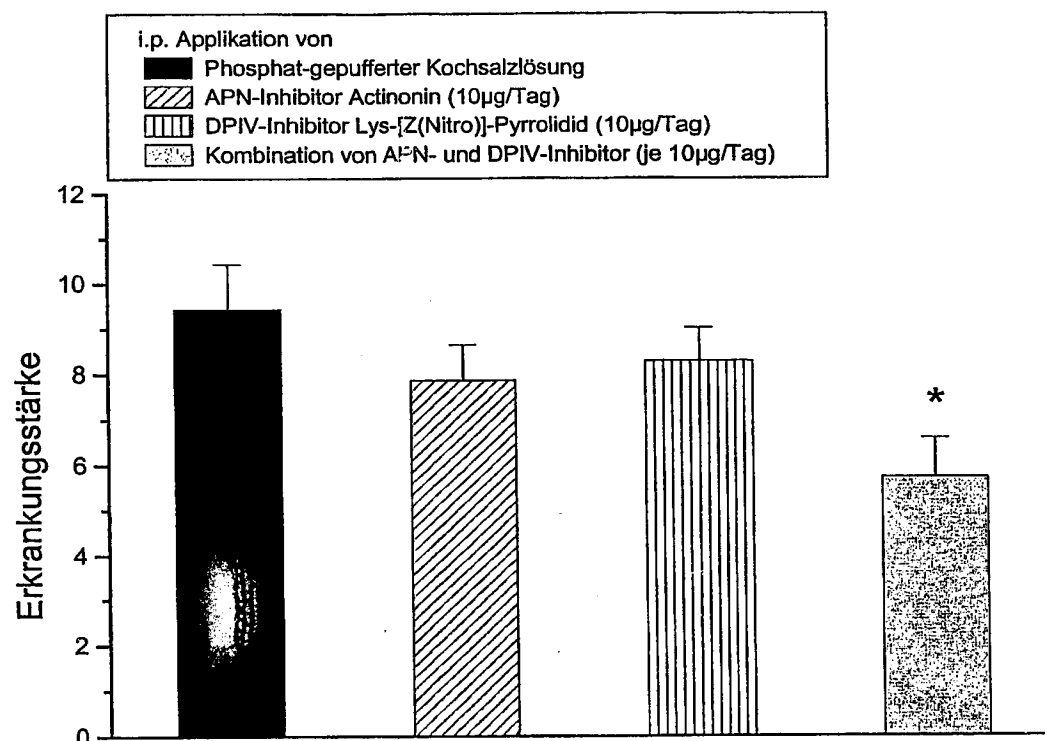
70. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
71. Verfahren nach Anspruch 70, worin die Verabreichung in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 erfolgt.
72. Verfahren nach Anspruch 70, worin die Verabreichung durch Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände mit mindestens einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 oder durch stoffliche Beimengung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zu dem Material der Gegenstände erfolgt.
73. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
74. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder

pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

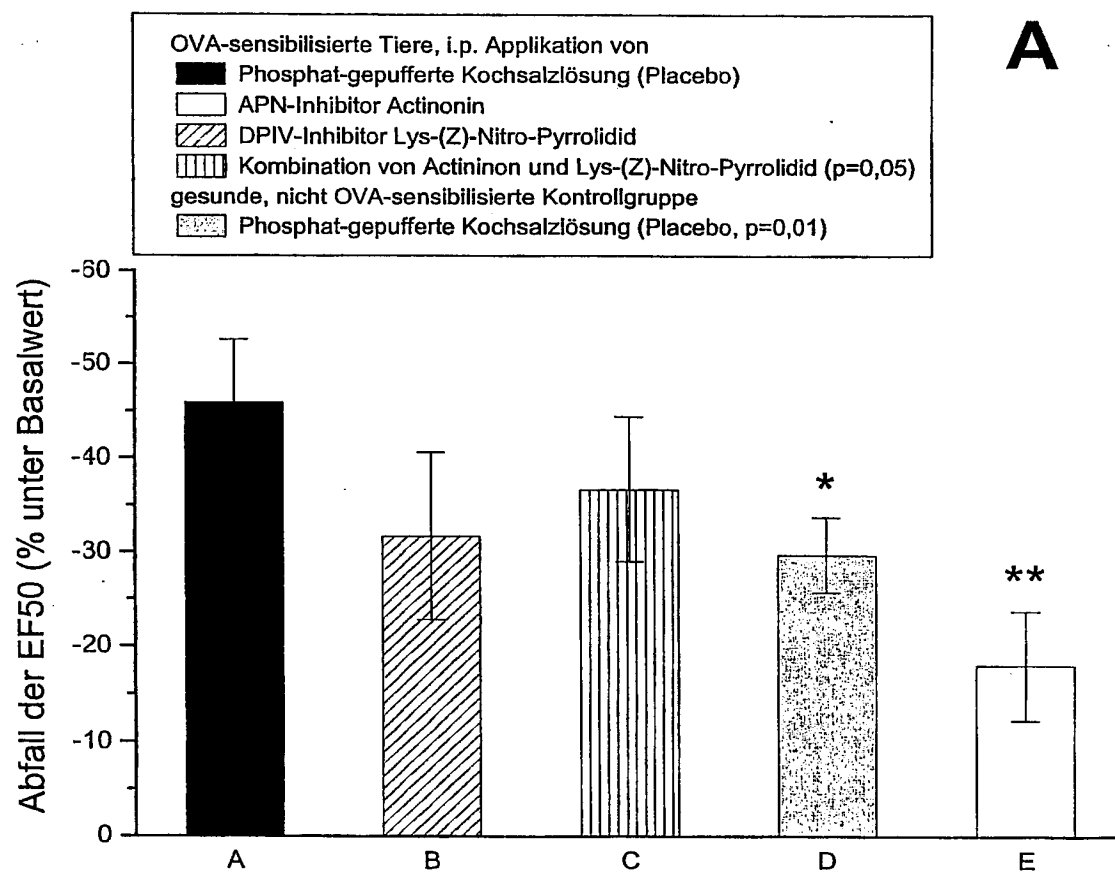
75. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
76. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

Figur 1

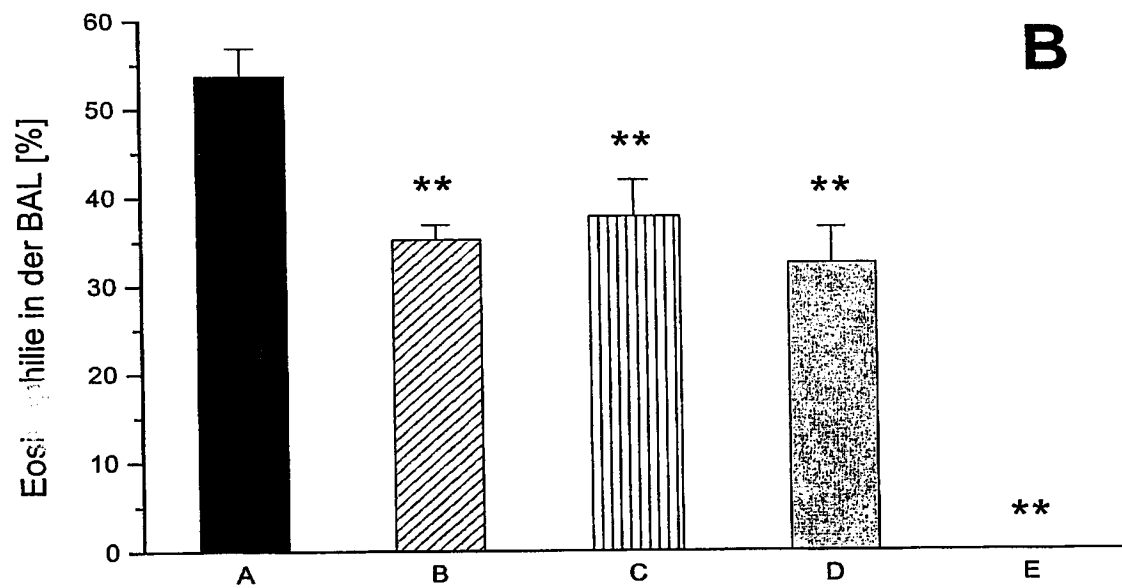


Figur 2

Figur 3 A



Figur 3 B



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/037257 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/00 (2006.01) A61K 31/4015 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011643

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. Oktober 2004 (15.10.2004)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

103 48 023.4 15. Oktober 2003 (15.10.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **IMTM GMBH** [DE/DE]; Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE). **KEYNEUROTEK AG** [DE/DE]; ZENIT Technologiepark, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ANSORGE, Siegfried** [DE/DE]; Am Sportplatz 17, 39291 Hohenwarthe (DE). **BANK, Ute** [DE/DE]; Baumeckerstr. 25, 39418 Stassfurt (DE). **NORDHOFF, Karsten** [DE/DE]; Salbker Str. 8, 39120 Magdeburg (DE). **TÄGER, Michael** [DE/DE]; Akazienstr. 29, 39326 Heinrichsberg (DE). **STRIGGOW, Frank** [DE/DE]; Domblick 49a, 39175 Gerwisch (DE).

(74) Anwalt: **KOEPE, Gerd, L.**; Koepe & Partner, Robert-Koch-Str. 1, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 14. September 2006

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ALANYL-AMINO PEPTIDASE INHIBITORS FOR FUNCTIONALLY INFLUENCING DIFFERENT CELLS AND TREATING IMMUNOLOGICAL, INFLAMMATORY, NEURONAL, AND OTHER DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE ALANYL-AMINOPEPTIDASEN-INHIBITOREN ZUR FUNKTIONELLEN BEEINFLUSSUNG UNTERSCHIEDLICHER ZELLEN UND ZUR BEHANDLUNG IMMUNOLOGISCHER, ENTZÜNDLICHER, NEURONALER UND ANDERER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to medicinally used substances which specifically inhibit peptidases splitting ala-p-nitroanilide. The invention further relates to the use of at least one such substance or at least one pharmaceutical or cosmetic composition containing such a substance for preventing and treating diseases, especially diseases with an overshooting immune response (autoimmune diseases, allergies, and transplant rejections), other chronic inflammatory diseases, neuronal diseases, brain damages, skin diseases (acne and psoriasis, among others), tumor diseases, and special viral infections (including SARS).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch inhibieren, für die Verwendung in der Medizin. Weiter betrifft die Erfindung die Verwendung mindestens einer derartigen Substanz oder mindestens einer mindestens eine derartige Substanz enthaltenden pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen mit überschüssiger Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatreaktionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS).



WO 2005/037257 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K31/4015

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/89569 A (INSTITUT FUER MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH IMTM; ANSORGE, SIEGFRI) 29 November 2001 (2001-11-29) cited in the application abstract; examples 1,2,7-9 -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN XP002320599 Database accession no. 7444296 abstract & NAGAI, MACHIKO ET AL.: J. ANTIBIOT., vol. 50, no. 1, 1997, pages 82-84, & FUJII, HIDEJI ET AL.: BIOL. PHARM. BULL., vol. 19, no. 1, 1996, pages 6-10, ----- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2005

Date of mailing of the international search report

04.08.05

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Molina de Alba, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/011643

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN XP002320600 Database accession no. 2121406 abstract & ECKSTEIN, URBANSKI: PRZEM. CHEM., vol. 35, 1956, page 640, -----	1,2,29, 30
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ECKSTEIN, Z. ET AL: "The fungistatic activity of 3,4-dichlorophenoxyacethydroxamic acid on pathogenic fungi in vitro" XP002320601 retrieved from STN Database accession no. 1958:94255 abstract & BULL. ACAD. POLON. SCI. SER. SCI., CHIM., GEOL. ET GEOGRAPH. , (6), 235-8, 1958, -----	1,2,29, 30,36, 51,66
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ALK'EWICZ, J. ET AL: "Fungistatic activity of some hydroxamic acids" XP002320602 retrieved from STN Database accession no. 1958:56723 abstract & NATURE (LONDON, UNITED KINGDOM) , 180, 1204-5 CODEN: NATUAS; ISSN: 0028-0836, 1957, -----	1,2,29, 30,36, 51,66

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/011643

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
:
2. ☒ Claims Nos.: 3-28 (entirely), 29-76 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See additional sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 2, 29-76 (all in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/011643

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

CONTINUATION OF BOX II.2

Claims No.: 3-28 (entirely), 29-76 (in part)

See PCT/ISA/206 form (invitation to pay additional fees)

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

BOX III.4

Claims 1, 2, 29-76 (all in part)

CONTINUATION OF BOX III

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.001 for use in medicine
2. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.002 for use in medicine
3. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.003 for use in medicine
4. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.004 for use in medicine
5. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.005 for use in medicine
6. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.006 for use in medicine

Box No. IV **Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)**

7. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.007 for use in medicine
8. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.008 for use in medicine
9. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.009 for use in medicine
10. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.010 for use in medicine
11. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.011 for use in medicine
12. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.012 for use in medicine
13. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.013 for use in medicine
14. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.014 for use in medicine
15. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
 compound A1.015 for use in medicine
- Inventions 16-24: claims 3, 4, 29-76 (in part)
 compounds of formula A2 for use in medicine
- Inventions 25-376: claims 5, 6, 29-76 (in part)
 compounds of formula A3 for use in medicine
- Inventions 377-563: claims 7, 8, 29-76 (in part)
 compounds of formula A4 for use in medicine
- Inventions 564-570: claims 9, 10, 29-76 (in part)
 compounds of formula A5 for use in medicine
- Inventions 571-587: claims 11, 12, 29-76 (in part)
 compounds of formula A6 for use in medicine

Box No. IV **Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)**

Inventions 588-599: claims 13, 14, 29-76 (in part)
compounds of formula A7 for use in medicine

Inventions 600-640: claims 15, 16, 29-76 (in part)
compounds of formula A8 for use in medicine

Inventions 641-768: claims 17, 18, 29-76 (in part)
compounds of formula A9 for use in medicine

Inventions 769-776: claims 19, 20, 29-76 (in part)
compounds of formula A10 for use in medicine

Inventions 777-815: claims 21, 22, 29-76 (in part)
compounds of formula A11 for use in medicine

Inventions 816-886: claims 23, 24, 29-76 (in part)
compounds of formula A12 for use in medicine

Inventions 887-910: claims 25, 26, 29-76 (in part)
compounds of formula A13 for use in medicine

Inventions 911-913: claims 27, 28, 29-76 (in part)
compounds of formula A14 for use in medicine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011643

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0189569	A	29-11-2001	AT 300313 T	15-08-2005
			AU 6747501 A	03-12-2001
			AU 2001267475 B2	04-11-2004
			CA 2410305 A1	22-11-2002
			CN 1430519 A	16-07-2003
			DE 10025464 A1	06-12-2001
			DK 1289559 T3	14-11-2005
			EP 1289559 A1	12-03-2003
			ES 2243516 T3	01-12-2005
			JP 2003534293 T	18-11-2003
			US 2005014699 A1	20-01-2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011643

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/00 A61K31/4015		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/89569 A (INSTITUT FUER MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH IMTM; ANSORGE, SIEGFRI) 29. November 2001 (2001-11-29) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Beispiele 1,2,7-9 -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN XP002320599 Database accession no. 7444296 Zusammenfassung & NAGAI, MACHIKO ET AL.: J. ANTIBIOT., Bd. 50, Nr. 1, 1997, Seiten 82-84, & FUJII, HIDEJI ET AL.: BIOL. PHARM. BULL., Bd. 19, Nr. 1, 1996, Seiten 6-10, ----- -/--	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 9. März 2005		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 04.08.05
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Molina de Alba, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011643

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BEILSTEIN XP002320600 Database accession no. 2121406 Zusammenfassung & ECKSTEIN, URBANSKI: PRZEM. CHEM., Bd. 35, 1956, Seite 640, -----</p>	1,2,29, 30
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ECKSTEIN, Z. ET AL: "The fungistatic activity of 3,4-dichlorophenoxyacethydroxamic acid on pathogenic fungi in vitro" XP002320601 gefunden im STN Database accession no. 1958:94255 Zusammenfassung & BULL. ACAD. POLON. SCI. SER. SCI., CHIM., GEOL. ET GEOGRAPH. , (6), 235-8, 1958, -----</p>	1,2,29, 30,36, 51,66
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ALK'EWICZ, J. ET AL: "Fungistatic activity of some hydroxamic acids" XP002320602 gefunden im STN Database accession no. 1958:56723 Zusammenfassung & NATURE (LONDON, UNITED KINGDOM) , 180, 1204-5 CODEN: NATUAS; ISSN: 0028-0836, 1957, -----</p>	1,2,29, 30,36, 51,66

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011643

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 3-28(ganz), 29-76(teil.)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche N°:

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1, 2, 29-76 alle teilweise

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 3-28(ganz),29-76(teil.)

Siehe Blatt PCT/ISA/206 (Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren)

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.001 für die Verwendung in der Medizin.

2. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.002 für die Verwendung in der Medizin.

3. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.003 für die Verwendung in der Medizin.

4. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.004 für die Verwendung in der Medizin.

5. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.005 für die Verwendung in der Medizin.

6. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.006 für die Verwendung in der Medizin.

7. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.007 für die Verwendung in der Medizin.

8. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.008 für die Verwendung in der Medizin.

9. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.009 für die Verwendung in der Medizin.

10. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.010 für die Verwendung in der Medizin.

11. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verbindung A1.011 für die Verwendung in der Medizin.

12. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.012 für die Verwendung in der Medizin.

13. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.013 für die Verwendung in der Medizin.

14. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.014 für die Verwendung in der Medizin.

15. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.015 für die Verwendung in der Medizin.

Erfindung 16-24: Ansprüche 3,4,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A2 für die Verwendung in der Medizin.

Erfindung 25-376: Ansprüche 5,6,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A3 für die Verwendung in der Medizin.

Erfindung 377-563: Ansprüche 7,8,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A4 für die Verwendung in der Medizin.

Erfindung 564-570: Ansprüche 9,10,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A5 für die Verwendung in der Medizin.

Erfindung 571-587: Ansprüche 11,12,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A6 für die Verwendung in der Medizin.

Erfindung 588-599: Ansprüche 13,14,29-76(teil.)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verbindungen der Formel A7 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 600-640: Ansprüche 15,16,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A8 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 641-768: Ansprüche 17,18,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A9 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 769-776: Ansprüche 19,20,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A10 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 777-815: Ansprüche 21,22,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A11 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 816-886: Ansprüche 23,24,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A12 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 887-910: Ansprüche 25,26,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A13 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 911-913: Ansprüche 27,28,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A14 für die Verwendung in der
Medizin.

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011643

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0189569 A	29-11-2001	AT 300313 T	15-08-2005
		AU 6747501 A	03-12-2001
		AU 2001267475 B2	04-11-2004
		CA 2410305 A1	22-11-2002
		CN 1430519 A	16-07-2003
		DE 10025464 A1	06-12-2001
		DK 1289559 T3	14-11-2005
		EP 1289559 A1	12-03-2003
		ES 2243516 T3	01-12-2005
		JP 2003534293 T	18-11-2003
		US 2005014699 A1	20-01-2005

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Januar 2004)